Année 1972

N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

BROUSSAIS – HOTEL – DIEU

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Louis COUAILLIER

NE LE 14 SEPTEMBRE 1945 A PARIS (17E)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LE SYNDROME DES " TROIS HYPER "

- HYPERGLYCEMIE - HYPERURICEMIE - HYPERTRIGLYCERIDEMIE -

AU COURS DE L'OBESITE.

PRESIDENT : MONSIEUR HENRI BOUR, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

BROUSSAIS – HOTEL – DIEU

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Louis COUAILLIER

NE LE 14 SEPTEMBRE 1945 A PARIS (17E)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 197....

LE SYNDROME DES " TROIS HYPER "

- HYPERGLYCEMIE - HYPERURICEMIE - HYPERTRIGLYCERIDEMIE -

AU COURS DE L'OBESITE.

PRESIDENT : MONSIEUR HENRI BOUR, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU "SYNDROME DES TROIS HYPER"

(HYPERGLYCEMIE, HYPERURICEMIE, HYPERTRIGLYCERIDEMIE)

AU COURS DE L'OBESITE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543514_0015

A ma femme et à mon fils,

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A tous les miens,

A mes amis.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur H. BOUR,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration et de nos respectueux remerciements.

Nous remercions M. CARROY, ingénieur des arts et manufactures, Chef de département au Centre Technique des Industries Mécaniques, qui a bien voulu se charger des calculs statistiques.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - DONNEES DE LA LITTERATURE SUR :

A - l'association goutte et diabète,

B - l'association goutte et hypertriglycéridémie,

C - l'association diabète et hypertriglycéridémie,

D - l'association goutte, diabète et hypertriglycéridémie.

III - TRAVAIL PERSONNEL :

A - Matériel,

B - Etude clinique,

C - Examens complémentaires et méthodes,

D - Résultats.

IV - ESSAI D'INTERPRETATION DES DIVERSES ASSOCIATIONS :

A - Hyperuricémie - hyperglycémie,

B - Hyperuricémie - hypertriglycéridémie,

C - Hyperglycémie - hypertriglycéridémie,

D - Hyperuricémie - hyperglycémie, hypertriglycéridémie.

V - CONCLUSION

I

INTRODUCTION

I - INTRODUCTION

Le but de cette thèse est d'étudier ce que nous avons appelé "le syndrome des trois hyper", soit hyperuricémie, hyperglycémie et hypertriglycéridémie, tant en ce qui concerne sa réalité, sa fréquence que sa signification et son origine.

Si dans la littérature, nombreuses sont les études sur l'association deux à deux des trois troubles métaboliques et s'il est relativement facile de concevoir des hypothèses quant aux liaisons pouvant exister dans chaque type d'association, il est beaucoup plus difficile, et la littérature est pauvre en ce domaine, de retrouver les liens pathogéniques qui pourraient exister dans "le syndrome des trois hyper" entre les trois troubles métaboliques.

Une première question se pose, quelle est la fréquence d'un tel syndrome ? Il est en effet primordial de savoir si ce n'est qu'une simple association fortuite de trois troubles métaboliques différents sans lien entre eux ou de deux troubles métaboliques liés avec un troisième fortuit ou si, au contraire, sa fréquence est telle qu'elle autorise à considérer ce syndrome comme une entité clinique et biochimique qu'il est intéressant de rechercher systématiquement devant tel ou tel symptôme clinique ou telle ou telle anomalie biologique.

Si l'on considère la répétition des cas où cette association est notée, aussi bien par des rhumatologues, des diabétologues, des lipidologues ou des cardiologues, l'association ne semble pas fortuite, mais si l'on cherche à préciser sa fréquence exacte, force est de constater souvent l'absence de données précises dans la littérature d'autant que beaucoup d'observations sont incomplètes et que la recherche de cette association n'a pas été assez systématique.

.../...

- Nous n'avons retrouvé aucune étude sur sa fréquence par rapport à l'âge (d'après la littérature l'âge des malades serait relativement avancé, dans notre étude l'âge moyen est de 50 ans).

- De même, nous n'avons retrouvé aucune étude sur sa fréquence en fonction du poids ou du surpoids (il semble exister une corrélation entre le poids des sujets et ce syndrome car dans tous les travaux la proportion d'obèses est très importante mais est-elle significative ?)

- Nous n'avons pas retrouvé de recherches sur sa fréquence en fonction du sexe (ce syndrome semble prédominer chez le sexe masculin).

- Nous n'avons retrouvé aucune étude sur sa fréquence en fonction du trouble métabolique initial, diabète, goutte ou hyperlipidémie (Rondier[51] l'a observé dans 3 pour 100 des cas chez des goutteux et nous-mêmes dans 6 pour 100 des cas chez des obèses).

Les études sont par conséquent trop fragmentaires et incomplètes pour se faire une idée exacte de la fréquence de ce syndrome, nous pouvons seulement dire qu'il ne nous paraît pas d'une très grande fréquence mais que des études plus précises restent à faire.

Il semble, d'après les données de la littérature, que lorsque les trois paramètres, glycémie, uricémie, lipémie, sont perturbés simultanément, ce soit un facteur de risque athérogène et que les complications vasculaires soient nombreuses.

La recherche de ce syndrome serait d'autant plus importante et nécessaire qu'il existe cliniquement une obésité et que l'obésité se complique elle-même d'accidents vasculaires.

Il importe maintenant de définir les liens qui pourraient exister entre les trois métabolismes. Est-il possible que la perturbation d'un des métabolismes influe sur les deux autres ? Existe-t-il des facteurs communs à ces trois métabolismes ?

1) Rappelons tout d'abord que le facteur commun qui vient à l'esprit lorsque l'on parle de goutte, de diabète et d'hyperlipémie est le rôle de la surnutrition ; chez le pléthorique obèse, il est assez fréquent de retrouver une hypertriglycéridémie et ce terrain est également celui du goutteux et du diabétique :

- la suralimentation peut créer une hypéruricémie ; toute une série de faits l'indiquent : il y a une corrélation entre le poids corporel et l'uricémie, les goutteux sont plus souvent obèses que les témoins, la goutte est plus fréquente dans les pays économiquement favorisés, mais cette hyperuricémie est-elle due à l'apport exogène de purines et de substances azotées ou à une hyposécrétion tubulaire rénale d'acide urique qui tient peut-être à l'augmentation des corps cétoniques dans le sang, ou bien est-elle due à l'association des deux ?

- Nous savons que le diabète est huit fois plus fréquent chez les obèses que dans la population générale et que 79 à 89 pour 100 des diabétiques ont une surcharge pondérale.

- Enfin, le régime hypercalorique entraîne une augmentation de la lipémie, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

2) Le deuxième facteur commun qui vient à l'esprit est l'existence d'une hérédité goutteuse, diabétique et de certaines hyperlipémies.

Peut-on alors croire que l'obésité serait capable d'extérioriser simultanément une dyspurinie, un trouble de la glycorégulation et une hyperlipémie et de rendre plus apparente l'éventuelle

coexistence de trois tares génétiques ? Des liens pouvant peut-être exister entre les facteurs génétiques qui induisent les trois types de troubles métaboliques. L'enquête génétique reste à faire, mais elle se heurtera à l'absence fréquente de manifestations cliniques et nécessitera une enquête biologique difficile à réaliser.

3) Faut-il voir dans ce syndrome l'existence d'un trouble métabolique responsable des deux autres ?

a) s'agit-il au départ d'un trouble de la glycorégulation ?

Les liens métaboliques qui existent entre le métabolisme des graisses et celui des hydrates de carbone sont très étroits. Une charge glucidique administrée de façon chronique par l'intermédiaire d'un régime riche en hydrates de carbone et pauvre en graisses conduit à une augmentation de la triglycéridémie et ce phénomène est retrouvé aussi bien chez le sujet normal que chez le diabétique ou l'hypertriglycéridémique. Un apport alimentaire massif en hydrates de carbone conduit à un accroissement de la production hépatique des triglycérides qui sont déversés dans le plasma sous forme de pré-B lipopotèmes et qui semble en corrélation étroite avec le niveau de la réponse insulinique produite par le même régime. On peut penser que la suralimentation entraînerait une hypersécrétion d'insuline, responsable d'une augmentation de la production hépatique de lipopotèmes riches en triglycérides. L'inéfficacité insulinique serait responsable d'un trouble de la glycorégulation par réduction de l'utilisation périphérique du glucose, expliquant le diabète latent ou le diabète confirmé selon l'importance des antagonistes de l'insuline.

Sans entrer, pour l'instant, dans les détails des liens biochimiques, on peut dire qu'un trouble du métabolisme des hydrates

de carbone est à l'origine d'un grand nombre des hyperlipidémies, en particulier les types III et IV de la classification de Fredrickson relèvent d'une glucido-dépendance alimentaire. Il s'ajoute assez souvent à l'association, trouble de la glycorégulation et hyperlipémie, une hyperuricémie, réalisant le "syndrome des trois hyper". Faut-il rattacher ce trouble des purines à un trouble du métabolisme des glucides ? Aucune étude ne le permet, cependant, on pourrait rattacher l'hypéruricémie à un trouble de la glycorégulation par l'intermédiaire des triglycérides, car il existe une liaison entre l'uricémie et les triglycérides, ou bien :

4) existe-t-il à l'origine de ce syndrome un trouble primitif du métabolisme des lipides ? Pour ce faire, il faudrait admettre que l'hypertriglycéridémie pourrait être le point de départ du diabète, or nous venons de voir que le métabolisme des lipides est lié étroitement à celui des glucides, cependant quelques auteurs pensent que ce pourrait être le cas par inhibition de l'action de l'insuline par un facteur lié à la mise en réserve des lipides, perturbation de la fonction glycogénique du foie par la stéatose hépatique ou ~~formation~~ FREINATION de la combinaison du glucose par l'hypertriglycéridémie, mais aucunes preuves ne viennent à l'appui de ces hypothèses. Ce qui paraît mieux démontré, c'est le rôle des triglycérides dans l'apparition d'une hyperuricémie. Nous savons que la goutte est souvent associée à une hyperlipémie et que d'autre part, l'hyperuricémie est associée à une hyperglycémie d'autant plus souvent qu'existe en même temps une hypertriglycéridémie. Nous ne ferons que citer maintenant les conclusions des études entreprises aussi bien par Berkowitz et Glassman (9) ou par Olivier (45) car nous préciserons ces travaux par la suite.

Les auteurs estiment que l'yperuricémie associée aux hypertriglycérides résulte de l'effet sur l'excrétion de l'acide

urique par le rein, d'un facteur directement lié à l'intensité de l'hypertriglycéridémie (une corrélation entre l'uricémie et la triglycéridémie a été retrouvée). Il a été constaté en cas d'hypertriglycéridémie une diminution significative de l'uraturie et celà par déficit de l'urico-excrétion par les tubules rénaux, sous la dépendance lui-même de l'hypertriglycéridémie ou des corps cétoniques dans le sang. L'hypertriglycéridémie pourrait donc avoir une action déterminante sur l'hyperuricémie qui l'accompagne souvent.

Il est possible de retrouver des liens entre les trois troubles métaboliques qui forment le syndrome étudié et de considérer que l'association hyperuricémie, hyperglycémie et hypertriglycéridémie pourrait former une entité métabolique.

Nous avons vu les liens étroits entre le métabolisme des glucides et celui des lipides et les liens existant aussi, quoique plus hypothétiques, entre le métabolisme des purines et celui des lipides. D'autre part, l'environnement alimentaire et héréditaire doit jouer un rôle important, quoique non démontré, dans l'origine de ce syndrome. Nous pouvons poser l'hypothèse suivante : au cours du "syndrome des trois hyper" le trouble des hydrates de carbone serait responsable d'une hypertriglycéridémie qui, elle-même, produirait directement ou indirectement une diminution de la clearance urique, par altération du handling tubulaire rénal des urates, d'où hyperuricémie.

5) On peut se livrer à un certain nombre d'autres hypothèses.

- On peut imaginer que certains obèses observent un régime hypocalorique entraînant un hypercatabolisme lipidique plus ou moins important donnant une cétose responsable de l'hyperuricémie par diminution de l'uricurie d'origine tubulaire rénale.

- Une autre hypothèse de travail est fournie par l'étude de certains obèses chez qui il est fréquent de retrouver une obésité à prédominance tronculaire avec faciès congestif, tension artérielle surtout systolique un peu augmentée, parfois vergetures pourprées, chez lesquels on retrouve sur le plan biologique un taux élevé de 17 céto et 17 OH et une augmentation du cortisol plasmatique ; ceci par hypercorticisme d'entraînement. La cortisolémie est augmentée car il y a une consommation accrue du cortisol par le tissu adipeux. On constate une augmentation modérée des lipides et du cholestérol total et l'existence de troubles de la glycorégulation dont on pense qu'ils sont dus à l'action du cortisol sur le métabolisme hydrocarbone : exagération de la néoglycogénèse hépatique à partir des protéïnes et peut-être inhibition de l'utilisation périphérique du glucose. Cependant, le cortisol, sur le plan physiologique, n'a pas d'effet notable sur l'uricémie, mais l'hypercatabolisme azoté entraîne une libération de nucléoprotéïnes qui peuvent augmenter l'acide urique.

- Enfin, l'éthylisme pourrait jouer un rôle ; on sait que l'alcool augmente l'uricoformation et inhibe l'urico-excrétion, d'autre part, quelques hyperlipémies sont sensibles à l'alcool et l'alcool diminuerait les possibilités d'utilisation du glucose au niveau cellulaire.

Tous ces rappels n'ont pour but que de préciser que de nombreux facteurs peuvent jouer un rôle dans la genèse du syndrome étudié. Il en est de prédominants comme le métabolisme des glucides et il en est de secondaires.

Pour contribuer à éclaircir tous les problèmes qui se posent, nous rappellerons maintenant quelques données fournies par la littérature et nous donneront les résultats d'un travail personnel portant sur 66 obèses et nous tenterons d'analyser les renseignements que nous pouvons en tirer.

II

DONNEES DE LA LITTERATURE

II - DONNEES DE LA LITTERATURE

La littérature nous apporte des renseignements sur les rapports entre les trois syndromes qui nous intéressent : goutte ou hyperuricémie, hyperglycémie et hypertriglycéridémie. Nous nous proposons de rappeler les différentes études déjà faites sur l'association deux à deux de ces trois troubles métaboliques. Nous commencerons par l'association hyperglycémie et hyperuricémie en étudiant successivement la fréquence de la goutte chez les diabétiques puis la fréquence du diabète chez les goutteux.

A - SUR L'ASSOCIATION HYPERGLYCEMIE-HYPERURICEMIE

a) Fréquence de la goutte chez les diabétiques

Selon certains auteurs, l'hyperuricémie est plus fréquente chez les diabétiques que dans la population générale.

Seckel (54) compte 21 pour 100 de goutteux parmi les diabétiques qu'il a examinés, pour Krauz et collaborateurs (36), l'uricémie serait également élevée chez les diabétiques et quant à Noorden et Isaac (47) ils trouvent 8 pour 100 de goutteux chez leurs diabétiques, ce qui est considérable.

Mais plus nombreux sont les auteurs qui trouvent que la goutte n'est pas plus fréquente chez les diabétiques que dans la population générale.

Beckett et Léwis (6) comptent 0,8 pour 100 de goutteux et 2,4 pour 100 d'hyperuricémiques dans une population de 800 diabétiques, proportion équivalente à celle que l'on trouve dans la population générale (proportion établie à 3 pour 100 de sujets ayant une uricémie supérieure à 70 mg/l. dans la population générale selon A. Ryckewaert et collaborateurs (53)).

.../...

Mikkelsen (43) dans un groupe de 75 diabétiques trouve une uricémie moyenne de 43,2 mg/l, alors que l'uricémie moyenne de la population générale est d'environ 45 mg/l.

Heudron (31) trouve chez 52 diabétiques, indemnes d'insuffisance rénale, une uricémie moyenne de 51,69 mg/l ± 9,84 mg/l, alors que celle de 54 sujets témoins était de 50,89 mg/l ; cependant, si l'on considère les 33 diabétiques non traités par l'insuline, leur uricémie moyenne est de 53,12 mg/l ± 10,7 mg/l, soit un peu supérieur à celle des témoins.

Au total : l'hyperuricémie semble rare chez le diabétique.

b) Fréquence du diabète chez les goutteux

S. de Sèze (55) compare la glycémie de 45 goutteux avec celle de 47 témoins. La glycémie moyenne des goutteux était de 1,18 g/l ± 0,15 et celle des témoins de 1,14 g/l ± 0,6 = différence non significative. La proportion de glycémie supérieure à 1,20 g/l est de 31 pour 100 chez les goutteux et de 26 pour 100 chez les témoins = différence non significative.

Cependant, si l'on pratique une hyperglycémie provoquée chez les goutteux, on constate un trouble du métabolisme hydrocarboné fréquent.

Weiss et Ségaloff (62) comparent la tolérance au glucose de 143 goutteux avec celle de 142 témoins, appariés selon l'âge, le sexe et le poids : 28 pour 100 des goutteux avaient une élévation anormale de leur glycémie, proportion qui n'était que de 19 pour 100 chez les témoins.

De même Mac Lachlan (40) a comparé la tolérance au glucose de 29 goutteux dont la glycémie à jeun était normale et de 54 sujets témoins appariés selon le sexe, l'âge et le poids; chez 25 des 29 goutteux, la glycémie s'élevait à 1,20 g/l ou au-dessus, 2 heures après l'ingestion de 100 g de glucose, tandis qu'il n'en était ainsi que chez 40 pour 100 des témoins.

Whitehouse et Cleary (63) ont observé que 10 pour 100 des goutteux avaient une réponse glycémique de type diabétique à l'ingestion de 100 g de glucose.

Au total : il semble que la tolérance hydrocarbonée des goutteux soit inférieure à celle des témoins de même âge.

B - SUR L'ASSOCIATION HYPERURICEMIE-HYPERTRIGLYCERIDEMIE

Nous procèderons comme précédemment en étudiant successivement la fréquence de l'hypertriglycéridémie chez les goutteux puis la fréquence de l'hyperuricémie chez les hypertriglycéridémiques.

a) Fréquence de l'hypertriglycéridémie chez les goutteux

Feldman et Wallace (24) ont étudié la triglycéridémie de 34 goutteux et celle de 28 témoins. Le taux moyen des triglycérides était significativement plus élevé (P. = 0,01) chez les goutteux (1,42 g/l) que chez les témoins (1 g/l). 8 goutteux sur 34 avaient une triglycéridémie supérieure à 2 g/l. Il n'a pas été mis en évidence dans cette étude de corrélation significative entre l'uricémie et la triglycéridémie, ni chez les témoins, ni chez les goutteux.

Berkowitz (9) a également trouvé une différence statistiquement significative (P. 0,001) entre la triglycéridémie moyenne de 25 goutteux, qui est de 2,17 g/l,et celle de 50 témoins.

Benedek (7 bis) a lui aussi trouvé une différence statistiquement significative (P. 0,05) entre la triglycéridémie moyenne de 60 goutteux (2,04 g/l ± 0,78) et celle de 134 témoins (1,61 g/l ± 0,96) mais pas de corrélation significative entre l'uricémie et la triglycéridemie, ni chez les goutteux, ni chez les témoins.

Barlow (3) trouve une différence hautement significative (P. 0,001) entre la triglycéridémie moyenne de 76 goutteux (2,53 ± 1,07) et celle de 34 témoins (1,57 ± 0,35).

Au total : Nous voyons dans ces études que la triglycéridémie moyenne des goutteux est plus élevée que celle des témoins et qu'une forte proportion de goutteux présente une hypertriglycéridémie mais certains auteurs ne trouvent pas de corrélation significative entre l'uricémie et la triglycéridémie.

b) Fréquence de l'hyperuricémie chez les hypertriglycéridémiques

Berkowitz (9) note dans un groupe de 50 sujets ayant une hypertriglycéridémie, 40 individus qui ont une uricémie supérieure à 65 mg/l et l'uricémie moyenne de ces 50 sujets est supérieure de façon très significative (P. 0,001) à celle de 50 sujets ne présentant pas d'anomalie lipidique. Aucun sujet n'est signalé comme étant goutteux.

W.B. Parson (49) confirme la fréquence de l'hyperuricémie chez 63 sujets ayant une hypertriglycéridémie. L'uricémie moyenne des 63 sujets est de 56 mg/l contre 49 mg dans un groupe de 37 sujets sans hypertriglycéridémie.

De même Strejcek et Kucerova (57) trouvent chez 23 malades présentant une hyperlipidémie, une uricémie moyenne supérieure à 60 mg/1.

Cependant Rondier (51) aboutit dans son étude à l'absence d'élévation anormale de l'uricémie au cours des hyperlipémies.

Au total : il semble bien que la majorité des auteurs trouvent chez les hypertriglycéridémiques une uricémie supérieure de façon significative à celle des sujets normaux.

C - SUR L'ASSOCIATION DIABETE ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE

a) Fréquence de l'hyperlipémie chez le diabétique

Swynghedauw (58) étudiant la lipémie chez 91 diabétiques sans acido-cétose, touve un taux moyen de triglycérides de 0,99 g/1 ± 0,55 pour 49 sujets sous insuline et un taux de 1,11 gl ± 0,65 chez les sujets sous simple régime ou sulfamides hypoglycémiants, alors que le taux moyen de 125 témoins est de 1,03 g/1 ± 0,74.

Sullivan (59) avait trouvé 58 pour 100 d'hypertriglycéridémie chez ses diabétiques.

B Guy-Grand, Cl. Marsault, H. Bour (28) dans une étude de la triglycéridémie au cours d'hyperglycémies provoquées per os, trouvent une valeur moyenne des triglycérides (avant l'épreuve d'hyperglycémie provoquée), de 0,93 ± 0,39 g/1 chez les diabétiques non obèses et de 0,99 ± 32 g/1 chez les obèses diabétiques, alors que les obèses non diabétiques n'ont une valeur moyenne de leur triglycéridémie que de 0,76 ± 0,34 g/1 et que les témoins ont un chiffre de 0,56 ± 0,19 g/1.

Au total : il semble bien que les triglycérides soient augmentés au cours du diabète et celà d'autant plus que le diabètique est obèse.

b) Fréquence du diabète dans l'hypertriglycéridémie

Tous les auteurs sont d'accord pour souligner la fréquence des troubles de la glyco-régulation au cours des hyperglycéridémies, aussi nous ne ferons que citer l'étude de Swynghedauw (58) qui en étudiant 75 malades ayant tous une triglycéridémie supérieure à 3g/l a trouvé une proportion de 26 pour 100 de sujets ayant une hyperglycémie et parmi les autres, 27 pour 100 avaient une hyperglycémie provoquée anormale (29 pour 100 des hypertriglycéridémiques avaient des antécédents familiaux de diabète) Après ces rapides données bibliographiques, notre propos n'est pas pour l'instant, d'analyser ou de rapporter les différentes hypothèses fournies par la littérature pour l'explication de ces différentes associations, mais de montrer les relations qui pourraient exister entre l'uricémie, la glycémie et la triglycéridémie.

Nous venons de voir que l'association diabète-dyslipémie ne fait aucun doute, le diabètologue rencontre fréquemment des hypertriglycéridemies et le lipidologue constate que certaines de ses hypertriglycéridemies ont une anomalie de la glycorégulation mais il constate aussi qu'ils ont souvent une uricémie augmentée et enfin le rhumatologue rencontre souvent une diminution de la tolérance hydrocarbonée chez ses goutteux.

Il devenait alors logique d'étudier l'association uricémie, glycémie et hypertriglycéridémie, c'est ce que certains auteurs ont fait.

D - SUR L'ASSOCIATION, URICEMIE, GLYCEMIE ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE

C'est Berkowitz (8) en 1966 qui étudia pour la première fois les rapports entre la goutte, l'hyperlipémie et le diabète. Sur 25 goutteux, 19 sujets avaient une hypertriglycéridémie et parmi ceux-ci 72 pour 100 avaient une diminution de la tolérance au glucose. Puis Camus, (14) publia une étude sur l'association chez 6 malades, d'une goutte, d'un diabète et d'une hyperlipémie, qu'il appela "le trisyndrome métabolique". La goutte était dans son travail la première manifestation clinique, il existait un diabète léger et l'hyperlipémie était une découverte biologique.

Le Cloarec (15) quelques années plus tard étudia ce qu'il appela "le triple syndrome ou les associations dangereuses (goutte, diabète et hyperlipémie).Il ne présente aucun travail personnel avec étude d'une série de malades, mais il critique la notion de triple syndrome en montrant l'absence de lien réel entre les trois métabolismes.

Rondier (51) dans une étude de la lipémie chez 77 goutteux, trouve 6 malades avec une hyperlipidémie sévère supérieure à 15 g/l et avec une triglycéridémie supérieure à 3 g/l et sur ces 6 malades, 3 ont une surcharge pondérale modérée et 2 une franche obésité et sur 5 de ces 6 malades, l'hyperglycémie provoquée a montré : 2 diabètes latents et deux diabètes confirmés, soit au total 4 cas associant goutte, hypertriglycéridémie sévère et diabète ; ce diabète necessitant le seul régime pour l'équilibration de la glycémie.

Les travaux concernant cette triple association sont donc très peu nombreux, même si nous n'avons pas rapporté toutes les

observations qui ont pu être faites ; ils ne nous permettent pas d'avoir une idée précise sur sa fréquence.

Notre travail personnel ne nous a permis que de rapporter 5 cas de cette association sur une étude portant sur 66 obèses. Nous ne ferons donc pas toute la lumière sur cette pathogènie, nous espérons seulement, dans une certaine mesure, contribuer à dégager quelques faits.

Nous allons présenter maintenant notre travail personnel, réalisé à partir de dossiers d'obèses du service de M. le professeur H. BOUR, nous analyserons les résultats statistiques et nous les comparerons aux résultats obtenus par d'autres auteurs.

*

* *

*

III

TRAVAIL PERSONNEL

III - TRAVAIL PERSONNEL

A - Matériel

C'est en consultant de nombreux dossiers d'obèses que nous avons réussi à réunir quelques cas où avaient été simultanément recherchés, l'uricémie, la glycémie et la triglycéridémie. Malheureusement, le total des cas est moins important que nous l'aurions souhaité ; cependant, nous espérons apporter quelques renseignements utiles.

Ces malades furent,pour la plupart, hospitalisés pour une cure d'amaigrissement (62 fois sur les 66 malades). Ils se répartissent en 39 femmes et 27 hommes.

Sur ces 39 femmes, 19 présentent une hyperuricémie et 20 une uricémie normale. Parmi les hommes 13 présentent une hyperuricémie et 14 une uricémie normale.

Il a été retrouvé 15 fois chez les femmes et 7 fois chez les hommes un diabète latent et 9 fois chez les femmes et 14 fois chez les hommes un diabète confirmé, soit 45 cas avec trouble de la glycorégulation sur les 66 malades.

Les troubles du métabolisme lipidique sont plus rares, toutes les hypertriglycéridémies (qui sont peu importantes) sont de découverte biologique, 3 cas chez les femmes et 5 cas chez les hommes.

B - ETUDE CLINIQUE

Après avoir précisé l'âge des malades, soit :

- pour les femmes présentant une hyperuricémie, moyenne d'âge de 38 ans avec variation de 18 à 66 ans,

- pour les femmes sans hyperuricémie, moyenne d'âge de 32 ans avec variation de 17 à 59 ans.

-pour les hommes présentant une hyperuricémie, moyenne d'âge de 48 ans avec variation de 22 à 68 ans.

- pour les hommes sans hyperuricémie, moyenne d'âge de 49 ans avec variation de 18 à 68 ans.

Nous avons déterminé l'indice d'obésité de ces sujets, obtenu en faisant le rapport poids réel, sur poids théorique. Pour le calcul du poids théorique, nous nous sommes contentés de la formule de Lorentz $T-100-\frac{T-150}{4}$ qui donne une approximation suffisante.

Nous avons ensuite rapporté les antécédents familiaux de ces malades.

- Obésité : père ou mère obèse ou les deux chez 54 malades (nous n'avons pas les antécédents familiaux chez 4 malades).

- Diabète : antécédents familiaux retrouvés 14 fois soit 22 % des sujets, se répartissant en 13 pour 100 chez les hyperuricémiques et 9 pour 100 chez les normo-uricémiants.

- Goutte : aucun antécédents familiaux de goutte n'ont été retrouvés, mais il faut apporter quelques réserves aux interrogatoires figurant dans les dossiers, soit que ceux-ci aient été incomplets, soit que les malades n'aient pas une notion précise de crises de goutte éventuelles ou prennent pour un "banal rhumatisme" une arthropathie goutteuse.

Nous avons ensuite recherché le traitement antérieur afin d'écarter les malades dont le chiffre d'uricémie aurait pu être perturbé par des facteurs médicamenteux urico-éliminateurs ou diurétiques et nous avons écarté 5 dossiers où existait la notion d'une prise antérieure de diurétique.

Nous avons précisé le traitement actuel

+ simple régime = chez 60 malades,

+ régime + hypoglycémiants oraux = chez 4 malades

(nous n'avons retenu que les sujets prenant régulièrement un hypoglycémiant, 5 autres malades en avaient pris au début du traitement, puis il avait été supprimé).

+ insuline = chez 1 malade

+ urico-éliminateur = chez 1 malade

C - EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET METHODES

Les chiffres sont ceux des examens pratiques à l'entrée avant tout traitement et tout régime. Les chiffres ultérieurs n'ont pas été retenus.

1) Etude de la Glycémie

Méthode à la glucose oxydase (Trousse Boehinger T C M II) après défection à l'acétate d'uranyl à partir de sang total prélevé sur héparure.

Un chiffre pathologique se situe au dessus de 0,80 g/l.

2) Etude de l'hyperglycémie provoquée par voie orale

Réalisée à l'aide d'une dose de 45 g de glucose par m2 de surface corporelle,dissoute dans 250 ml d'eau ou par une dose de 1 g de glucose par kilo de poids idéal.

Nous avons pris pour critère d'un trouble de la glycorégulation ceux de Fajans et Conn c'est-à-dire :

- diabète confirmé si les valeurs de la glycémie sont égales ou supérieures à 160 mg % à la 1ère heure, 1,40 mg % à 1 H 30 et 120 mg % à la 2ème heure.

- diabète latent si les valeurs de la glycémie sont comprises entre 135 et 140 mg % à 1 H 30 et entre 110 et 120 mg % à la 2ème heure.

3) Etude de l'uricémie

Par la méthode à l'uricase.

Nous avons retenu comme limite supérieure de l'uricémie normale, les valeurs recommandées au congrès de Rome, soit :

70 mg/l pour le sexe masculin,

60 mg/l pour le sexe féminin.

4) Cholestérol total

Méthode de Jérome et collaborateurs (dérivée du procédé de Sak et Zlatkes).

Chiffres normaux entre 1,5 et 3g/l.

.../...

5) Lipides totaux

Méthode colorimétrique au réactif sulfo-phospho-vanillique.

Chiffres normaux entre 5,5 et 7,50 g/l.

6) Acides gras libres :

Méthode de Duncombe (21 bis)

Chiffres normaux entre 0,3 et 0,6 mEq/l.

7) Triglycérides

Méthode directe de Van Handel et Zilversmit (61 bis)

Chiffres normaux entre 0,5 et 1,5 g/l.

8) Le dosage de l'urée : permettait d'écarter une insuffisance rénale qui aurait enlevé toute signification au chiffre de l'uricémie.

Nous avons fait figurer dans les deux pages suivantes ce qui pourrait être le protocole d'examen tant clinique que biologique, devant tout malade susceptible de présenter le "syndrome des trois hyper".

D) RESULTATS

Nous avons séparé les 66 malades en deux groupes, l'un avec une hyperuricémie, soit 32 malades, l'autre sans hyperuricémie,

soit 34 malades et à l'intérieur de chacun de ces deux groupes, nous avons distingué les hommes et les femmes.

Dans un troisième groupe nous avons rassemblé les malades présentant un "syndrome des trois hyper".

Les divers résultats sont consignés sur les tableaux qui suivent.

*

* *

*

PROTOCOLE D'EXAMEN, EN CAS DE SUSPICION DE "SYNDROME DES TROIS HYPER"

- Hyperglycémie,
- Hyperuricémie,
- Hypertriglycéridémie.

NOM :		Prénom :	Age :
ntécédents familiaux	obésité		
	diabète		
	goutte		
	hyperlipémie		
Année de dépistage	diabète		
	goutte		
	hyperlipémie		
complications évolutives			
raitement térieur	obésité		
	diabète		
	goutte		
	hyperlipémie		
traitement actuel	obésité		
	diabète		
	goutte		
	hyperlipémie		
dates d'examen			
poids			
indice d'obésité			
TA			
pport calorique			
pport d'alcool			
autre			

Dates d'examen			
glycémie			
H P O			
uricémie			
cholestérol total			
lipides totaux			
G L			
triglycérides			
électrophorèse des lipides			
urée			
autres			

Tableaux donnant les résultats des examens cliniques et les chiffres des examens complémentaires pratiques chez 66 obèses, classés en :

GROUPE I avec Hypéruricémie :

- femmes : page 1 et page 2,
- hommes : page 3 et page 4.

GROUPE II sans hypéruricémie :

- femmes : page 5 et page 6,
- hommes : page 7 et page 8.

GROUPE III associant hyperuricémie, diabète et hypertriglycéridémie

- femmes + hommes, page 9 et page 10.

GROUPE I

AVEC HYPERURICEMIE

1er Groupe

- Femmes avec hyperuricémie.

NOMS	SEXE	AGE	POIDS	Indice de obésité	T.A.	Antécédents familiaux			Traitement antérieur	Apport calorique	Traitement actuel				Glycémie g/litre	H P O	uricémie à l'entrée mg/litre	cholestérol g/litre	lipides totaux g/litre	A G L mg/litre	triglycérides g/litre	Urée
						obésité	diabète	goutte			régime	Hypoglycémiants	insuline	Autre								
	♀	65	108	1,57	22/	père			0	2300c/j	+				0,85	N	76	2,46	7,90	0,371	0,68	0,30
	♀	18	90	1,65	12/7	père mère	père		0	2850c/j	+				0,80	N	65	1,20	4	0,640	0,67	0,25
	♀	37	156	2,68	17/12	père mère			0	3100c/j	+				0,90	diabète latent	102	1,60	4,50	0,520	1,28	0,25
	♀	48	86	1,53	19/12	mère			0	2500c/j	+				0,95	type diabétique	68	2,29	8	0,312	0,86	0,30
	♀	38	105	1,92	16/9				0	2100c/j	+				1,10	type diabétique	98	3,20	6,70	0,522	0,92	0,25
	♀	19	75	1,37	17/8	père			0	2200c/j	+				0,70	N	74	1,40	5,20	0,235	0,64	0,35
	♀	36	94	1,78	14/8	père mère			0	2000c/j	+				0,85	N	60	1,94	7,60	0,215	0,95	0,15
	♀	31	73	1,31	12/7	père mère			0	3400c/j	+				0,80	N	73	2,26	7,10	0,415	0,78	0,25
	♀	61	86	1,68	18/11	mère			0	2200c/j	+				1,05	type diabétique	70	2,20	7	0,825	0,59	0,30
	♀	19	80	1,60	12/7	mère			0	2000c/j	+				0,85	N	60	1,61	5,70	0,308	0,86	0,25
	♀	66	85	1,32	16/9	mère			0	2000c/j	+				1	type diabétique	70	2,92	9,10	0,449	1,26	0,20
	♀	42	70	1,40	14/8		mère		0	3500c/j	+				0,90	diabète latent	72	2,50	9,70	0,590	1,35	0,30
	♀	52	80	1,28	15/9	père			0	2000c/j	+				0,85	type diabétique	69	2,98	8,60	0,423	1,97	0,35
	♀	56	82	1,32	16/8	mère	mère		0	2400c/j	+				0,95	diabète latent	65	2,36	9,50	0,349	1,82	0,25
	♀	48	88	1,36	16/9	père			0	2660c/j	+				0,90	diabète latent	81	3,10	8,80	0,446	1,33	0,30
	♀	24	87	1,47	14/8	père			0	3200c/j	+				0,95	diabète latent	76	2,15	6,40	0,325	0,68	0,30
	♀	47	85	1,32	14/9	mère			0	2740c/j	+				1	diabète latent	75	3,35	11	0,480	1,41	0,30
	♀	46	108	1,78	17/10	père	père		0	2000c/j	+				0,95	diabète latent	63	1,92	6,40	0,278	1,12	0,30
	♀	50	77	1,38	15/9	mère	mère		0	1820c/j	+	2cp/j.			1,10	type diabétique	77	2,26	6,80	0,516	0,52	0,25

1er Groupe

- Hommes avec hyperuricémie.

NOMS	SEXE	AGE	POIDS	Indice d'Obésité	T A	Antécédents familiaux			Traitement antérieur	Apport calorique	Traitement actuel				Glycémie	H P O	Uricémie à l'entrée	Cholestérol	Lipides totaux	A G L	Triglycérides	Urée
						Obésité	Diabète	Goutte			Régime	Hypoglycémiants	Insuline	Autre								
Cap..	♂	45	94	1,48	18/10	mère	mère		0	2100c/j	+				0,95	diabète latent	72	3	11	0,258	2,94	0,50
Fri..	♂	22	125	1,60	15/10	parents inconnus			0	3800c/j	+				0,85	diabète latent	137	1,80	7,90	0,261	0,92	0,30
Des..	♂	66	101	1,46	18/9	père			0	3450c/j	+				1	diabète latent	81	2,08	8,60	0,479	0,80	0,30
Das..	♂	38	103	1,42	14/8	mère	mère		0	2500c/j	+				0,90	diabète latent	75	2,70	9,20	0,452	1,40	0,25
Fro..	♂	44	94	1,38	15/8	mère			0	2500c/j	+				1	diabète latent	75	3,10	8,80	0,485	0,72	0,35
Bea..	♂	45	103	1,30	13/8				0	2830c/j	+				0,70	"	90	2,50	9,20	0,115	1,80	0,40
Cha..	♂	65	90	1,50	16/10	mère			0	1500c/j	+				1,05	type diabétique.	103	2,16	7,50	0,240	0,95	0,35
Hso..	♂	68	71	1,12	16/9	pas de notion			0	2500c/j	+				1,05	type diabétique	75	2,50	8	0,328	0,72	0,45
Lep..	♂	30	85	1,32	15/8	père	père		0	2500c/j	+				0,90	diabète latent	72	2,02	8,50	0,224	1,72	0,30
Bar..	♂	44	160	2,05	16/9	père mère			0	5600c/j	+				0,95	type diabétique	86	2,85	7,80	0,735	0,98	0,50
Bar..	♂	51	147	2,33	19/11	mère	mère		0	4500c/j	+				1,20	type diabétique	82	1,90	8	0,400	0,89	0,40
Ley..	♂	67	93	1,31	18/9	pas de notion			0	2500c/j	+				0,95	type diabétique	70	3,15	8,10	0,298	1,57	0,35
Pec..	♂	36	102	1,58	16/9	père			0	2100c/j	+				1,10	type diabétique	88	3,20	7,70	0,422	0,98	0,25

GROUPE II

SANS HYPERURICEMIE

2ème Groupe

- femmes normo-uricémiques.

NOMS	SEXE	AGE	POIDS	Indice d'obésité	T A	familiaux			traitement antérieur	apport calorique	actuel				Glycémie	H P O	uricémie à l'entrée	cholestérol	lipides totaux	A G I	triglycérides	urée
						obésité	diabète	goutte			régime	hypoglycémiants	insuline	autre								
Fra.	♀	36	69	1,28	12/8	père			régime	1200c/j	+				0,90	diabète latent	52	2,16	6,80	0,512	0,88	0,20
Pau..	♀	18	70	1,22	14/8	mère	mère		0	1800c/j	+				0,80	N	48	2,20	8,40	0,210	0,46	0,25
Lev..	♀	37	75	1,28	13/8				0	2000c/j	+				1,05	type diabétique	46	2,70	8	0,465	0,67	0,20
Rab..	♀	36	108	1,90	14/8	père			0	2600c/j	+				0,90	diabète latent	56	2	5,50	0,308	0,74	0,30
War..	♀	18	72	1,29	12/6				0	1900c/j	+				0,70	N	59	1,82	6,10	0,302	0,51	0,25
Mas..	♀	17	66	1,28	12/7	père			0	2100c/j	+				0,80	N	55	1,72	7,40	0,332	1,58	0,30
Tou..	♀	26	69	1,10	12/7	père			0	3000c/j	+				0,95	type diabétique	58	2,90	4,8	0,555	0,36	0,25
Pom..	♀	31	82	1,55	11/6				0	2200c/j	+				0,85	N	57	1,70	5,20	0,312	0,51	0,20
Bal..	♀	29	85	1,37	13/7	père mère			0	1960c/j	+				0,80	N	30	1,80	6	0,200	0,63	0,25
Cop..	♀	33	103	1,59	13/8	père mère	mère		0	2600c/j	+				0,90	diabète latent	44	2,20	7,20	0,270	0,55	0,25
Con..	♀	18	87	1,52	12/7	père			0	2200c/j	+				0,70	N	49	1,40	5	0,392	0,25	0,30
Cla..	♀	59	125	1,66	17/10	père mère			0	3400c/j	+				0,90	diabète latent	51	1,90	7,20	0,769	0,78	0,25
Dol..	♀	21	79	1,35	13/7	mère	mère		0	1990c/j	+				0,95	diabète latent	56	1,96	5,90	0,750	1,24	0,40
Dan..	♀	24	82	1,22	12/8	mère			0	2400c/j	+				0,80	N	58	2,10	6,10	0,295	0,51	0,25
Cou..	♀	27	58	1,16	13/7	mère père			0	2000c/j	+				0,75	N	41	2,20	6,30	0,372	0,62	0,20
Kai..	♀	54	81	1,62	16/10	pas de notion			0	2600c/j	+				1	type diabétique	52	1,70	8	0,342	0,66	0,30
Bir..	♀	22	75	1,35	13/8	père				3400c/j	+				1,05	diabète latent	49	2,50	6,50	0,343	0,83	0,30
Cha..	♀	47	72	1,24	12/8		mère		0	1450c/j	+				0,90	diabète latent	44	2,04	6,20	0,216	0,57	0,30
Rou..	♀	50	93	1,39	15/10	mère			0	3350c/j	+				0,85	N	55	1,93	5,60	0,865	0,40	0,20
Bal..	♀	44	95	1,46	14/9	père			régime	1720c/j	+				0,95	diabète latent	58	1,65	8,50	0,326	1,45	0,25

2ème Groupe

- hommes normo-uricémiques.

NOMS	SEXE	AGE	POIDS	Indice d'Obésité	T A	Antécédents familiaux			Traitement antérieur	Apport calorique	Traitement actuel				Glycémie	H P O	Uricémie à l'entrée	Cholestérol	Lipides totaux	A G L	Triglycérides	Urée
						Obésité	Diabète	Goutte			Régime	Hypoglycémiants	Insuline	Autre								
Ama..	♂	68	76	1,26	14/8	mère	mère		ipz: 500 io: 500				+		0,60	type diabétique	41	2,85	6,10	0,303	0,78	o,35
Bor..	♂	58	117	1,92	20/10	père			0	2500c/j	+				1	type diabétique	64	1,70	4,80	0,630	1,24	0,30
Boe..	♂	66	94	1,32	15/9	mère			0	3300c/j	+				0,85	N	58	2,50	7,80	0,334	0,87	0,20
Cou..	♂	46	90	1,28	19/13	père			0	2500c/j	+				0,90	type diabétique	67	2,90	7,80	0,192	0,80	0,40
Lou..	♂	45	92	1,39	17/10	père			0	2500c/j	+				0,75	N	60	1,40	6	0,363	1,12	0,25
Car..	♂	18	74	4,32	13/7	mère			0	2540c/j	+				0,80	N	62	1,32	4,6	0,605	0,60	0,30
Dav..	♂	38	101	1,54	18/10					2500c/j	+				0,70	N	60	2,80	7,20	0,560	1,15	0,30
Fel..	♂	24	108	1,61	12/8	mère				2100c/j	+				0,75	N	66	2,25	6	0,146	0,30	0,35
Cor...	♂	63	85	1,20	16/9	père				2450c/j	+				1,10	type diabétique	60	2,80	6,80	0,402	0,64	0,35
Gar..	♂	44	96	1,38	16/9	père mère				3500c/j	+				0,90	diabète latent	62	2,54	7,80	0,373	0,75	0,30
Gui..	♂	65	85	1,12	18/11	mère				2500c/j	+				1	type diabétique	65	2,50	9	0,322	1,12	0,30
Giz..	♂	50	91	1,38	17/9	mère	mère			2500c/j	+				1,60	type diabétique	59	2	7,20	0,265	1,98	0,30
Bel..	♂	58	78	1,18	15/8	mère	mère			3400c/j	+				1,05	type diabétique	68	3,40	10	0,330	1,35	0,35
Rip..	♂	43	88	1,32	16/10	mère				2000c/j	+				0,95	diabète latent	54	1,76	6,20	0,234	0,25	0,30

GROUPE III

ASSOCIANT HYPERURICEMIE, DIABETE ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE

3ème Groupe

- Association hyperuricémie, troubles de la glycorégulation et hypertriglycéridémie.

NOMS	SEXE	AGE	POIDS	Indice d'obésité	T A	Antécédents familiaux			Traitement antérieur	Apport calorique	Traitement actuel				Glycémie	H P O	Uricémie à l'entrée	Cholestérol	Lipides totaux	A G L	Triglycérides	Urée
						Obésité	Diabète	Goutte			Régime	Hypoglycémiants	Insuline	Autre								
Tri.	♀ +	52	80	1,28	15/9	père			0	2000c/j	+				0,95	type diabétique	69	2,98	8,60	0,423	1,97	0,35
Fer.	♀ +	56	82	1,32	16/8	mère	mère		0	2400c/j	+				0,85	diabète latent	65	2,36	9,50	0,349	1,82	0,25
Lap.	♂	45	94	1,48	18/10	mère	mère		0	2100c/j	+				0,95	diabète latent	72	3	11	0,258	2,94	0,50
Lep.	♂	30	85	1,32	15/8	père	père		0	2500c/j	+				0,90	diabète latent	72	2,32	8,50	0,224	1,72	0,30
Ley.	♂	67	93	1,31	18/9	pas de notion			0	2500c/j	+				0,95	type diabétique	70	3,15	8,10	0,298	1,57	0,35

Dans un premier temps nous allons donner les résultats des valeur moyennes avec l'écart-type de :

- l'indice d'obésité,
- la glycémie,
- l'uricémie,
- le cholestérol total,
- les lipides totaux,
- les A G L,
- les triglycérides,

Cela pour successivement :

- le 1er groupe avec hyperuricémie

  - tableau 1 pour les hommes,
  - tableau 2 pour les femmes,
  - tableau 3 pour les hommes + les femmes.

- le 2ème groupe normo-uricémique

  - tableau 4 pour les hommes,
  - tableau 5 pour les femmes,
  - tableau 6 pour les hommes + les femmes.

Tableau n° 1 = Valeurs moyennes des 7 composants chez les hommes présentant une hyperruricémie :

	Valeur moyenne		Ecart-type
Index pondéral	1,53	±	0,32
Glycémie	0,96	±	0,12
Uricémie	85	±	18
Cholestérol total	2,54	±	0,49
Lipides totaux	8,48	±	0,93
A G L	0,361	±	0,158
Triglycérides	1,26	±	0,62

Tableau n° 2 = Valeurs moyennes des 7 composants chez les femmes présentant une hyperruricémie :

	Valeur Moyenne	Ecart-type
Index pondéral	1,57 ±	0,33
Glycémie	0,91 ±	0,10
Uricémie	73 ±	11
Cholestérol total	2,30 ±	0,61
Lipides totaux	7,36 ±	1,83
A G L	0,432 ±	0,150
Triglycérides	1,03 ±	0,41

Tableau n° 3 : Valeurs moyennes des 7 composants chez les hommes + les femmes présentant une hyperuricémie :

	Valeur Moyenne	écart-type
Index pondéral	1,55	± 0,32
Glycémie	0,93	± 0,11
Uricémie	79	± 15,24
Cholestérol total	2,42	± 0,55
Lipides totaux	7,92	± 1,38
A G L	0,396	± 0,154
Triglycérides	1,14	± 0,51

Tableau n° 4 = Valeurs moyennes des 7 composants chez les hommes présentant une uricémie normale :

	Valeur moyenne		écart-type
index pondéral	1,37	±	0,20
glycémie	0,99	±	0,28
uricémie	60,42	±	6,77
Cholestérol total	2,33	±	0,62
lipides totaux	6,95	±	1,49
A G L	0,361	±	0,146
triglycérides	0,92	±	0,44

Tableau n° 5 = Valeurs moyennes des 7 composants chez les femmes présentant une uricémie normale :

	Valeur moyenne		écart-type
index pondéral	1,39	±	0,19
glycémie	0,87	±	0,10
uricémie	50,9	±	7,29
cholestérol total	2,02	±	0,36
lipides totaux	6,53	±	1,11
A G L	0,406	±	0,191
triglycérides	0,71	±	0,34

Tableau n° 6 = Valeurs moyennes des 7 composants chez les femmes + les hommes présentant une uricémie normale :

	Valeur moyenne		écart-type
index pondéral	1,38	±	0,19
glycémie	0,93	±	0,19
uricémie	55,5	±	7,03
cholestérol total	2,18	±	0,49
lipides totaux	6,74	±	1,30
A G L	0,384	±	0,168
triglycérides	0,81	±	0,39

Une fois donné les résultats, nous allons maintenant les étudier et établir des comparaisons entre les deux groupes.

1) Etude des valeurs moyennes

a) l'indice d'obésité :

+ nettement supérieur dans le 1er groupe = 1,55 $\pm$ 0,32 que dans le 2ème groupe = 1,38 $\pm$ 0,19.

La différence est significative au seuil de 7 %.

+ légèrement supérieur chez les femmes (1,57) que chez les hommes (1,53) ceci dans le 1er groupe, de même que dans le 2ème groupe (1,39 et 1,37 pour les hommes).

b) la moyenne d'âge :

+ âge moyen des hommes supérieur à celui des femmes, aussi bien dans le 1er groupe (48 pour les hommes et 38 pour les femmes) que dans le 2ème groupe (32 et 49 ans).

+ âge moyen des femmes avec hyperuricémie supérieur à celui des femmes normo-uricémiques (38 ans au lieu de 32 ans) tandis que l'âge moyen est identique chez les hommes (48 et 49 ans).

c) Dans le 1er groupe, le chiffre de l'uricémie est de 85 ± 18 mg/pour 1000 ml, chez les hommes contre 60,42 ± 6,77 dans le 2ème groupe et de 73 ± 11 mg/1000 ml chez les femmes du 1er groupe contre 50,9 ± 7,29 chez les femmes du 2ème groupe.

+ Il n'existe pas de différence significative de moyenne d'âge entre les groupes 1 et 2, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, de toute façon pour la plupart des auteurs, à l'âge adulte l'uricémie reste à peu près stable.

+ Nous notons que l'uricémie moyenne du 2ème groupe 55,5 ± 7,03 mg/litre est supérieure au chiffre donné par Mikkelsen (43) de l'uricémie de la population générale adulte (environ 45 mg/1) ceci étant dû au surpoids de nos malades.

d) La glycémie :

+ plus que sur les chiffres de la glycémie, légèrement supérieure chez les hommes normo-uricémique (0,99 ±0,28 g/1) contre (0,96 ± 0,12 g/1) chez les hyperuricémiques, alors que nous retrouvons l'inverse chez les femmes (0,91 ± 0,10 g/1), contre (0,87 ±0,10 g/1) chez les normo-uricémiques, il faut nous attacher aux résultats de l'yperglycémie provoquée qui montre davantage de troubles de la glycorégulation.

Dans le groupe 1 : 37 % de diabète latent,
40 % de diabète confirmé,
soit 77 % de troubles de la glycorégulation, que :

Dans le groupe 2 : 29 % de diabète latent,
29 % de diabète confirmé,

soit 58 % de troubles de la glycorégulation.

.../...

e) La triglycéridémie :

Nous constatons que dans le groupe des hommes présentant une hyperuricémie, un seul malade a une hypertriglycéridémie atteignant 2,94 g/l et que seulement 3 autres ont une triglycéridémie supérieure à 1,50 g/l, la moyenne s'établit à 1,26 g/l ± 0,62.

Dans le groupe des femmes présentant une hyperuricémie, l'hypertriglycéridémie maximum est de 1,97 g/l un seul autre cas de triglycéridémie supérieure à 1,50 g/l, la valeur moyenne s'établit à 1,03 g/l ± 0,41, dont inférieure à celle des hommes, rappelons que la moyenne d'âge des femmes est de 38 ans et celle des hommes de 48 ans et que l'indice pondéral est sensiblement égal chez les deux.

Chez les hommes comme chez les femmes normo-uricémiques, la triglycéridémie est plus basse que dans le 1er groupe, 0,92 g/l ± 0,44 chez les hommes et 0,71 ± 0,34 g/l chez les femmes. Il existe une différence significative au seuil de 3 % entre la valeur moyenne des triglycérides du groupe 1 (1,14 ± 0,51 g/l) et du groupe 2 (0,81 ± 0,39 g/l).

Il est intéressant de comparer nos résultats avec ceux de B Guy Grand (28) car son étude porte sur les dossiers du service de M. le Professeur Bour, dossiers que nous avons nous-mêmes consultés et les méthodes de dosage sont identiques. Comparons la triglycéridémie moyenne des 13 femmes obèses non diabétiques de son étude avec nos 20 femmes obèses dont la moitié seulement ont un trouble de la glyco-régulation à l'H P O, avec une moyenne d'âge et un indice d'obésité pratiquement comparable. Il trouve une valeur moyenne de la triglycéridémie de 0,71 ± 0,39 g/l et nous-mêmes 0,71 ± 0,34 g/l (ce ne sont pas exactement les mêmes dossiers dans chacune des études, cependant un certain nombre doivent être communs).

.../...

Nous pouvons donc attacher de l'importance à l'augmentation nette des triglycérides dans notre groupe 1 (hommes + femmes) présentant 77 % de trouble de la glycorégulation, chiffre de 1,14 g/l ± 0,51 alors que la valeur moyenne de la triglycéridémie dans l'étude de B Guy-Grand (28) n'est que de 0,96 g/l ± 0,43 chez 26 obèses diabétiques dont l'âge moyen et l'indice d'obésité sont pratiquement équivalants. Dans notre étude, en faisant intervenir une donnée supplémentaire, l'uricémie, nous constatons qu'en cas d'hyperuricémie, les autres données étant identiques, la triglycéridémie est plus élevée.

f) Voyons rapidement les autres données du bilan lipidique :

- Augmentation du cholestérol total du groupe 1 (2,42 g/l ± 0,55) par rapport à celui du groupe 2 (2,18 g/l ± 0,49) = mais pas de différence significative entre les deux.

- Augmentation des lipides totaux du groupe 1 (7,92 g/l ± 1,38) par rapport à celui du groupe 2 (6,74 g/l ± 1,30) = différence significative entre les deux, au seuil de 1 %.

- Les acides gras libres du 1er groupe ont une valeur moyenne supérieure à celle du2ème groupe : 0,396 ± 0,154 contre 0,384 ± 0,168 = mais pas de différence significative entre les deux.

g) Si nous nous intéressons maintenant à l'association hyperuricémie, trouble de la gycorégulation et hypertriglycéridémie nous ne relevons dans les 32 malades du 1er groupe, que 5 malades présentant cette association, 2 femmes et 3 hommes.

Dans ces 5 cas, l'hyperuricémie est modérée, il existe 3 diabètes latents et 2 diabètes confirmés (nous retrouvons des antécédents familiaux de diabète 3 fois (nous n'avons pas les antécédents familiaux chez un malade). Aucun antécédent de goutte n'a été retrouvé.

.../...

La valeur moyenne de la triglycéridémie est de 2 g/l ± 0,42 et l'indice d'obésité est plutôt inférieur à l'indice l'obésité moyen du 1er groupe, 1,34 ± 0,70 au lieu de 1,55 ± 0,32. Aucun des 5 malades n'a présenté de crise de goutte et le régime a suffi dans ces 5 cas à équilibrer le diabète.

2) Nous avons ensuite recherché une liaison significative dans le groupe d'hommes avec hypéruricémie et le groupe d'hommes normo-uricémiques entre l'uricémie et la glycémie et entre l'uricémie et les différentes données du bilan lipidique. Voici les résultats du coefficient de corrélation :

a) Groupe d'hommes avec uricémie normale (14 cas) :

- uricémie-glycémie r = 0,45
- uricémie - cholestérol total r = 0,23
- uricémie-lipides totaux r = 0,31
- uricémie-AGL r = 0,05
- uricémie-triglycérides r = 0,14

La limite de significativité à 5 % est de 0,53, par conséquent nous n'avons aucune corrélation significative dans ce groupe.

b) Groupe d'hommes avec hyperuricémie (13 cas) :

- uricémie - glycémie r = 0,20
- uricémie-cholestérol total r = 0,43
- uricémie-lipides totaux r = 0,38
- uricémie-AGL r = 0,18
- uricémie-triglycérides r = 0,30

La limite de significativité à 5 % est de 0,55, par conséquent nous n'avons aucune corrélation significative dans ce groupe également.

Il n'existe donc aucune corrélation significative dans les études précédentes, nous avons alors cherché à réunir un plus grand nombre de cas et pour celà, nous avons recherché s'il existait une corrélation dans le 1er groupe comprenant hommes et femmes avec hyperuricémie (soit 32 cas) entre :

- l'uricémie et la glycémie r_s = 0,095
- l'uricémie et les triglycérides r_s = 0,09
- la glycémie et les triglycérides (corrélation négative $r_s < 0$: voir graphique n° 1)

Donc, aucune corrélation significative non plus, afin de vérifier l'existence d'une liaison entre l'uricémie, la glycémie, la triglycéridémie et l'indice d'obésité. Nous avons calculé le coefficient de corrélation dans le 1er groupe entre :

1) <u>l'indice d'obésité et l'uricémie</u> : r_s = 0,30
(mais en supprimant 3 chiffres aberrants r_s = 0,59, voir graphique n° 2). Or la limite de significativité à 5 % est de 0,34 et à 1 % est de 0,29 ; nous pouvons par conséquent conclure qu'il existe une corrélation significative entre l'indice d'obésité et l'uricémie.

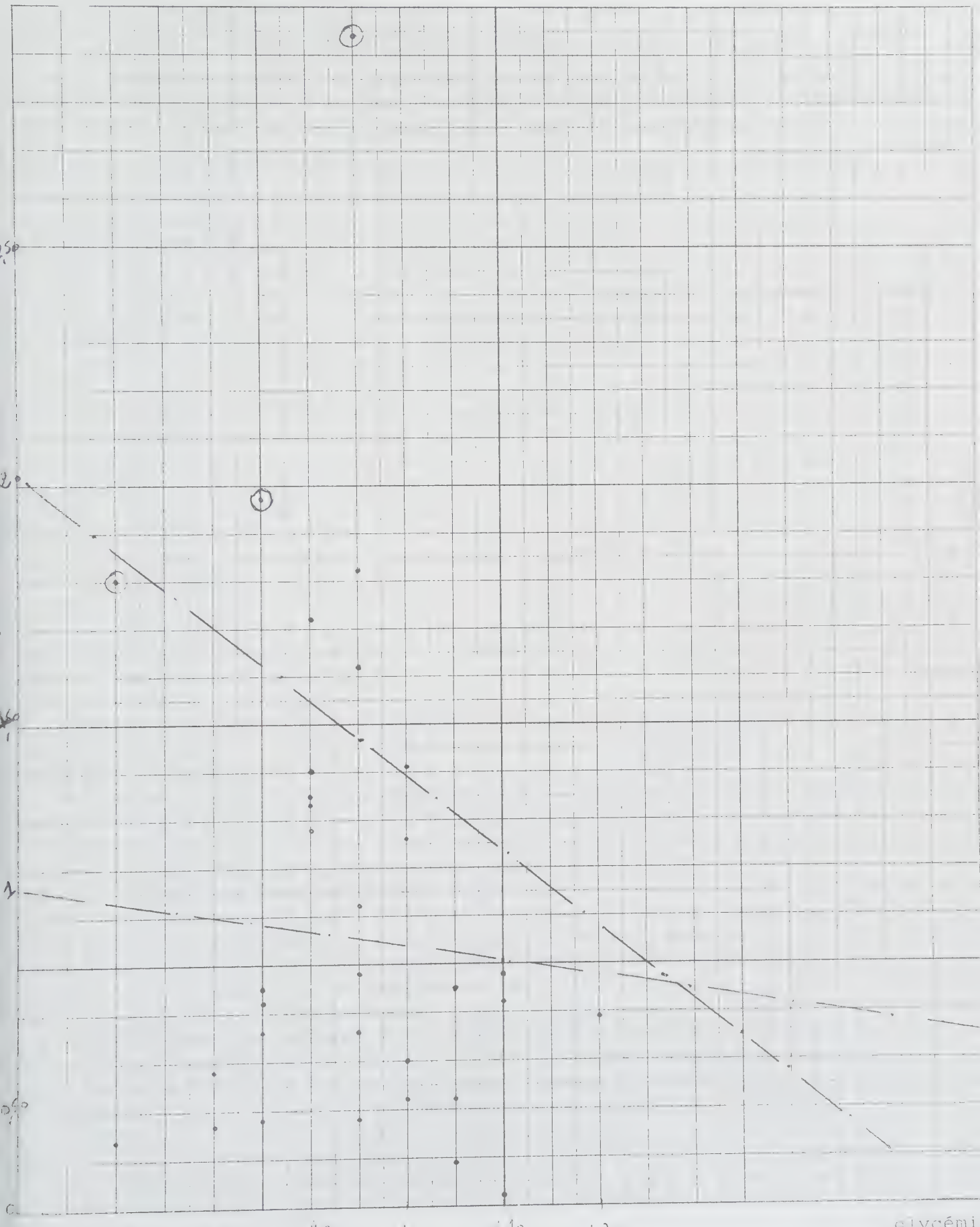
2) <u>l'indice d'obésité et la glycémie</u> : r_s = 0,27
La corrélation n'est pas significative à 1 % (0,27 au lieu de 0,29), nous ne pouvons conclure dans notre étude à une liaison significative, quoiqu'elle le soit presque, entre l'indice d'obésité et la glycémie.

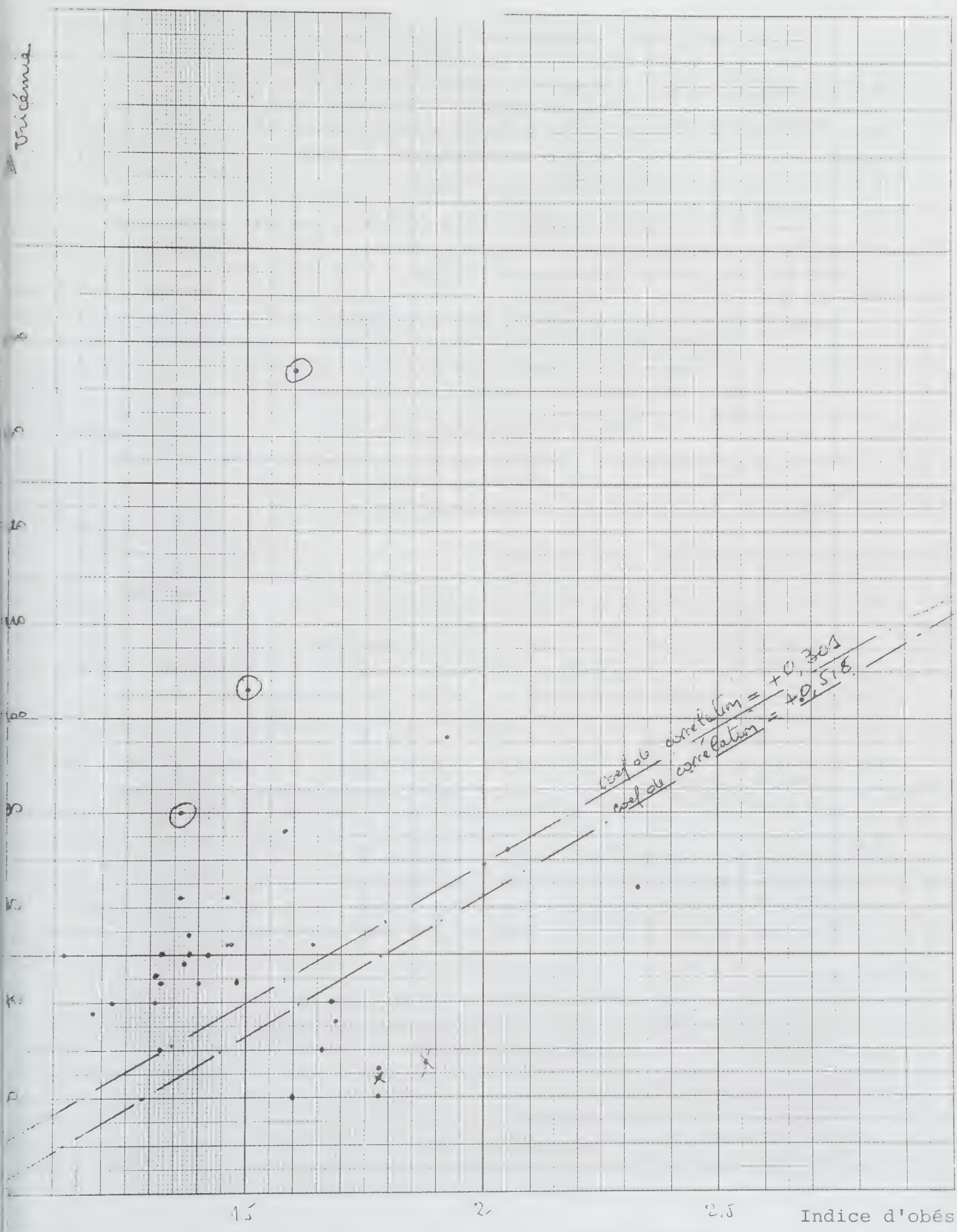
3) <u>l'indice d'obésité et la triglycéridémie</u> : r_s = 0,17
Pas de corrélation significative.

Quelles conclusions titer de l'étude de ces résultats ?

Et que donne leur comparaison avec les données de la littérature ?

.../...


triglycérides
glycémi


Uricémie
1,5
2
2,5
Indice d'obésit
Coef de corrélation = +0,301
coef de corrélation = +0,518

Nous pouvons admettre :

a) que les chiffres de la triglycéridémie dans le groupe avec hyperuricémie sont supérieurs de façon significative à ceux du groupe normo-uricémique mais il n'existe pas de corrélation entre l'uricémie et la triglycéridémie, ceci correspond aux conclusions de presque tous les auteurs (Berkowitz (9)), Benedek (64), Barlow (3) et bien d'autres).

Cependant, contrairement à la majorité des auteurs, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre l'indice d'obésité et les triglycérides, rappelons cependant que Dunn et Moses (21) n'en avaient pas retrouvé non plus.

Enfin, pas de corrélation significative entre les triglycérides et la glycémie.

b) que la valeur moyenne de l'indice d'obésité du 1er groupe est supérieure à celle du2ème groupe et que la différence est significative, ce qui s'explique facilement par l'existence d'une corrélation significative entre l'uricémie et l'indice d'obésité comme le retrouvent tous les auteurs.

Si nous n'avons pas vraiment trouvé de corrélation significative entre l'indice l'obésité et la glycémie, nous ne pouvons écarter non plus dans notre étude la possibilité d'une liaison et nous avons vu que les troubles de la glycorégulation étaient plus fréquents dans le 1er groupe.

A travers tous ces résultats, il est bien difficile de déterminer d'une façon claire, les liens entre les différents métabolismes, c'est pourquoi nous croyons bon de rappeler maintenant les hypothéses formulées pour expliquer ces liens ou pour tenter de les expliquer.

.../...

IV - ESSAI D'INTERPRETATION DES DIVERSES ASSOCIATIONS

A - L'ASSOCIATION HYPERURICEMIE-HYPERGLYCEMIE

Rappelons que c'est Claude Bernard qui le premier écrivit que "le diabète pouvait alterner avec une attaque de goutte", mais ce n'est qu'en 1943 que Dunn et collaborateurs (21) tentèrent de donner une explications à ce phénomène en créant un diabète expérimental chez le lapin par action de l'alloxane sur les cellules β-langerhansiennes. Or l'acide urique a une structure chimique voisine de celle de l'alloxane = il devenait possible d'envisager une action diabétogène de l'acide urique par altération progressive des cellules β langerhensiennes. En 1948, Griffiths (25) provoqua par injection intra-péritonéales d'acides urique, un diabète chez le lapin, préalablement carencé en amino-acides contenant le radical sulflydrile.

Il faut noter cependant que Collins Williams et Barley (16) en 1949,n'ont pas réussi à reproduire ces résultats.

L'hypothèse proposée d'une action diabétogène de l'acide urique ne fut pas retenue mais ces expériences incitèrent cliniciens et biologistes à étudier d'une façon plus précise la possibilité d'une relation entre l'uricémie et la glycémie et nous avons vu (page 5) que l'on met plus souvent en évidence chez les goutteux un trouble du métabolisme hydrocarbone, que la population générale. Cependant, l'origine et la signification de cette association sont encore très mal éclaircies, pour Kuntz (37) et collaborateurs, elle s'explique par la suralimentation que l'on observe fréquemment chez le goutteux et le diabétique.

1)Effet de la suralimentation sur l'uricémie :

S. De Sèze (55) a montré la fréquence de l'obésité dans une série de 180 goutteux, étudiés comparativement à un groupe de témoins. 45 pour 100 des goutteux avaient une surcharge pondérale de plus de 10 kg, contre 18 pour 100 des témoins et parmi les goutteux 13 pour 100 avaient une surcharge pondérale de plus de 20 kg, contre seulement 5 pour 100 des témoins et si nous étudions l'influence du régime alimentaire, nous constatons qu'en dehors de l'hyperuricémie provoquée par le régime alimentaire riche en purines et en protéïnes, l'ingestion de fortes doses de graisses entraîne comme nous le verrons dans le chapitre suivant, une diminution de l'uricurie et une augmentation de l'uricémie

Mc Ewen C (65) a montré le pouvoir provocateur d'accès que possède un régime riche en graisses chez le goutteux et enfin Ryckewaert et collaborateurs (53) de même que Gerther et collaborateurs (26) ont trouvé une corrélation significative entre l'uricémie et le poids.

2) Effet de la suralimentation sur la glycémie :

Nous connaissons tous l'opposition entre diabète maigre (20 pour 100 des cas) et diabète gras sans dénutrition (70 pour 100 des cas), ce qui montre l'importance de la surcharge pondérale dans le déclenchement de la maladie diabétique. Joslin (34) a montré que dans une population de diabétiques de plus de 31 ans, 79 à 89 pour 100 d'entre eux présentaient une surcharge pondérale.

D'après G. Dorf e t Pr. H. Bour (66) le taux des acides gras libres à jeun est élevé quand il existe un diabète, ce qui a suggéré à Randle (50bis) que l'augmentation des acides gras libres pouvait être une cause primaire de résistance à l'insuline conduisant à un hyperinsulinisme, puis à un diabète. Nous savons que les

acides gras libres proviennent de l'hydrolisation des chylomicrons qui sont de grosses particules lipidiques provenant des graisses alimentaires. Un obèse, sans trouble de la glycorégulation, secrète beaucoup d'insuline; un obèse qui devient diabétique secrète moins d'insuline, mais encore plus qu'un sujet normal = il y a donc une inéfficacité de l'action hypoglycémiante de l'insuline. Pour G. Dorf et H. Bour (66) et d'autres auteurs, l'obésité serait une étape dans l'enchaînement séquentiel résultant du blocage de l'action de l'insuline, avec successivement : diminution de la tolérance du glucose, hyperplasie réactionnelle des îlots de Langerhans, hyperinsulinisme, obésité, puis faillite des possibilités de sécrétion du pancréas.

Au total : Il apparaît que le dénominateur commun de l'association hyperuricémie et hyperglycémie est la suralimentation. Car, si la suralimentation ne crée pas la goutte chez la plupart des sujets (parce-que leur uricémie de base est à un taux trop bas et Gutman A.B. et Yu T.F. (68) ont montré que le passage d'un régime normal à un régime de suralimentation entraîne une élévation de l'uricémie qui est en moyenne de l'ordre de 5 à 10 mg/l) par contre elle la favorise chez certains sujets, ceux dont l'uricémie de base est forte. Rappelons la plus grande rareté de la goutte dans les pays économiquement "pauvres" et sa rarefaction dans les pays économiquement "riches" lors des périodes de restriction alimentaire. Donc un dénominateur commun = l'obésité mais on ne peut affirmer l'existence de liens stricts entre le métabolisme de l'acide urique et les anomalies de la glycorégulation. Heudon (31) n'a pas retrouvé chez ses diabétiques de corrélation entre l'uricémie et la glycémie mais il a trouvé une corrélation positive entre uricémie et poids. Mais cette association hyperuricémie et hyperglycémie est retrouvée avec une plus grande fréquence lorsque la goutte s'accompagne d'une hyperlipidémie. Berkowitz (9) en étudiant 25 goutteux n'a trouvé des anomalies de la courbe d'hyperglycémie provoquée que chez 1 malade sur 6 ayant un taux de triglycérides normal, alors que 74 pour 100 des 19 sujets ayant une

hypertriglycéridémie présentaient des anomalies de leur hyperglycémie provoquée. De là à penser que le diabète qui existerait chez les goutteux ferait partie intégrante du tableau de l'hyperlipémie! c'est une hypothèse hardie, d'autant que certains auteurs ne trouvent pas de corrélation entre l'uricémie et la triglycéridémie

B - L'ASSOCIATION HYPERURICEMIE ET HYPERTRIGLYCERIDEMIE

Rappelons que Dunn et Moses (21) ont conclu à une absence de corrélation significative (r = 0,04) entre la triglycéridémie et l'uricémie de 217 sujets normaux de sexe masculin mais que Beaumont et Schwartz (5) ont trouvé dans le groupe 373 chauffeurs de taxi qu'ils ont étudié, une corrélation positive très significative (r = 0,28 p. 0,001) entre le taux des triglycérides et l'uricémie, de même Schwartz et collaborateurs (56) ont trouvé une corrélation significative entre uricémie et triglycéridémie (r = 0,31 p. 0,01) dans une population de 768 sujets de sexe masculin, employés dans une compagnie de transport. On ne peut donc conclure ni dans un sens, ni dans l'autre, en ce qui concerne la liaison entre l'uricémie et les triglycérides, cependant personne ne nie l'augmentation de l'uricémie au cours des hypertriglycéridémies, de même qu'ils concluent tous que les hyperlipidémies sont plus fréquentes chez les goutteux que dans la population générale ce qui entraîne une très nette augmentation de leur triglycéridémie moyenne par rapport à celle des témoins. On peut donc concevoir des liens entre l'hypertriglycéridémie et des troubles du métabolisme des purines. Deux possibilités théoriques comme le souligne Rondier (51) sont discutables :

1) L'un des 2 troubles métaboliques peut être la conséquence de l'autre

2) Les deux types de troubles peuvent avoir une cause commune ou des facteurs étiologiques communs

Dans l'hypothèse du 1er cas, la correction de l'un des troubles métaboliques devrait entraîner la sédation de celui qui lui est secondaire, or,

- Eddman (23) traita par le benemide 10 malades ayant un infarctus du myocarde dont 4 avaient une hyperuricémie : il nota une chute de l'uricémie sans réduction parallèle du taux des différents lipides circulants,

- Becker (7) de même n'a trouvé aucune modification parallèle des chiffres lipidiques et uricémiques par un traitement hypéruricémiant,

- la correction de l'hyperlipidémie obtenue chez 2 malades de Camus (14) par un régime pauvre en graisse n'a pas influencé l'évolution de la goutte,

- citons encore Rondier (51) qui a administré un traitement hyporuricémiant efficace chez 7 malades avec goutte et hyperlipémie et qui n'a pas constaté de diminution du taux des lipides circulants,

- cependant, Berkowitz (9bis) a obtenu par un traitement antilipémiant une baisse simultanée de la triglycéridémie et de l'uricémie.

Au total : Il est clair que la correction de l'hyperuricémie ne diminue pas les chiffres de la triglycéridémie, mais que l'inverse est possible.

Berkowitz et Glassman (9) ont observé sous l'effet d'un régime hypergras suivi pendant 5 jour chez 20 malades, une augmentation rapide de la triglycéridémie avec augmentation parallèle de l'uricémie et une diminution significative de l'uraturie et du rapport clearance de l'acide urique sur clearance de la créaturie, tous les paramètres revenant à la normale avec la reprise d'un régime équilibré. Les auteurs cherchaient à démontrer que l'hyperuricémie peut être la conséquence d'une hypertriglycéridémie. Ils estiment que l'hyperuricémie associée aux hypertriglycéridémies résulte de l'effet sur l'excrétion de l'acide urique par le rein d'un facteur directement lié à l'intensité de l'hypertriglycéridemie. En fait, la diminution de l'élimination urinaire de l'acide urique semble essentiellement en rapport avec la cétose induite par l'apport lipidique alimentaire excessif. Nous avons tous constaté au cours des régimes restrictifs sévères qui créent une cétose une augmentation de l'acide urique. Cependant, la perfusion d'une solution lipidique chez un malade du professeur Delbare (Thèse Rondier (51)), n'a pas entraîné de modifications de l'uricémie ni de l'uraturie et notons que les hypertriglycéridémies rencontrées au cours de la goutte ne dépendent pas des graisses mais sont le plus souvent des hyperlipémies endogènes dépendantes des hydrates de carbone.

Si aucun auteur n'a jamais conclu à une hypertriglycéridémie associée à la goutte et secondaire à celle-ci, nous venons de voir que le problème d'une hyperuricémie conséquence de l'hypertriglycéridémie est à considérer. L'étude d'un produit, le chlorophénoxy-iso-butyrate d'éthyl ou Atromid sur l'excrétion urinaire de l'acide urique et sur l'uricémie est venue renforcer cette hypothèse.

Berkowitz (9) a étudié l'effet de l'atromid administré chez 35 sujets ayant une hyperlipidémie dont 16 avaient une hyperuricémie. Une chute de l'uricémie fut obtenue chez 12 d'entre eux, celle-ci étant en règle parallèle à celle des triglycérides et la réduction de l'uricémie était plus nette en cas d'élévation nette des triglycérides.

De même Olivier (45) a obtenu une chute simultanée et significative de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de l'uricémie avec l'atromid chez 19 sujets sur 20 ayant des antécédents de nécrose myocardique et une hypercholestérolemie.

Pour ces auteurs, ceci semble montrer que l'effet de l'atromid sur l'uricémie des hyperlipidémiques résulte de son action sur le métabolisme lipidique de ces sujets : ce qui plaiderait en faveur de l'hypothèse selon laquelle, l'hypertriglycéridémie pourrait avoir une influence déterminante sur l'hyperuricémie qui l'accompagne souvent.

Le rein pourrait jouer un rôle important, au moins à un stade de l'évolution, dans la génèse du "syndrome des trois hyper" et celà par déficit de l'urico-excrétion par les tubules rénaux sous la dépendance lui-même de l'hypertriglycéridémie ou des corps cétoniques.

Ce qui est bien démontré, c'est la corrélation entre l'uricémie et le poids, et nous allons le voir dans le paragraphe suivant, la liaison entre les triglycérides et la corpulence, or les hypertriglycéridémies rencontrées le plus fréquemment au cours de la goutte sont induites par les hydrates de carbone.

On peut aussi penser que la suralimentation serait capable d'extérioriser simultanément une hyperuricémie et une hyperlipémie et de rendre plus apparente l'éventuelle coexistence de deux tares d'origine génétique. Mais est-ce que des liens existent entre les facteurs génétiques qui induisent les deux types de troubles métaboliques ? Personne ne peut encore le prétendre.

Il nous reste une association à étudier, celle-ci, bien connue, l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie, nous croyons bon de rappeler brièvement l'origine des hypertriglycéridémies (d'après G. Guy-Grand (27) pour une meilleure compréhension des liens entre le métabolisme des lipides et celui des glucides.

C - L'ASSOCIATION HYPERGLYCEMIE - HYPERTRIGLYCERIDEMIE

Les triglycérides plasmatiques ont une double origine métabolique :

- exogène ou alimentaire,
- et endogène par synthèse hépatique.

Nous savons que tout repas riche en graisses entraîne une augmentation de la triglycéridémie. Ces graisses alimentaires traversent la barrière intestinale et sont injectées dans la circulation lymphatique sous forme de chylomicrons qui sont épurés par le foie et par le tissu adipeux. La lipopotème-lipase hydralise les triglycérides contenus dans les chylomicrons et les transforme en acide gras libres et entrent dans le tissu adipeux où ils seront mis en réserve sous forme de triglycérides.

Les triglycérides peuvent aussi provenir du foie où ils sont syntétisés à partir d'acides gras libres, venant du sang ou provenant du glucose et qui, estérifiés par le glycérol, sont incorporés par le foie dans les pré-bêta-lipopotèmes, qui relancées dans la circulation lymphatique suivent la voie des chylomicrons. De cette double origine découle le classement des hypertriglycéridémies.

1°) Les hypertriglycéridémies exogènes, type I de la classification de Fredrickson qui correspondent aux hypertriglycéridémies dépendant des graisses. L'hypertriglycéridémie disparaît avec la suppression de l'apport alimentaire en graisse. Ce type correspond à un déficit en lipopotème-lipase, soit primitif, soit secondaire, notamment à la carence insulinique. Mais c'est une forme rare.

2°) Les hypertriglycéridémies endogènes sont les plus fréquentes. On distingue les types III et IV de la classification de Fredrickson qui sont le plus souvent primitifs induits par les hydrates de carbone.

On les explique par une augmentation de la synthèse des triglycérides par le foie sous l'influence de l'insuline ou de l'alimentation, mais ce qui est caractéristique de ces formes, c'est une association fréquente avec des troubles de la glycorégulation. Une enquête du National Institute of Health réalisée au USA chez 500 malades hyperlipémiques montra une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone dans 40 pour cent des cas du groupe III et 60 pour 100 des cas du groupe IV. On peut penser comme B. Guy-Grand (27) que ces troubles de la glycorégulation s'accompagnent assez souvent d'un hyperinsulénisme qui serait responsable de l'augmentation de la synthèse des triglycérides.

Mais on peut également penser qu'il existe une association d'un trouble de la glyco-régulation et d'un trouble des lipides qui relèverait de la séquence = suralimentation : hypersécrétion d'insuline : augmentation de la liposynthèse. Une inefficacité insulinique serait responsable du trouble de la glycorégulation et majorerait on créerait l'hyperinsulinisme. L'hyperinsulinémie serait responsable de l'augmentation de la synthèse des triglycérides et responsable d'une réduction de l'utilisation périphérique du glucose expliquant le diabète latent ou le diabète confirmé selon l'importance des antagonistes de l'insuline Cependant, il faut noter :

- l'inconstance des troubles de la glycorégulation dans les hypertriglycéridémies endogènes (sans nier leur grande fréquence),
- la compatibilité d'une induction de la lipémie par les hydrates de carbone et d'une insulinémie basse.

Que retenir des quelques questions soulevées entre les inter-relations pathologiques des triglycérides circulants et de la glycorégulation ? D'abord qu'il est impossible de répondre à la totalité des questions mais qu'une chose est certaine, une association fortuite entre dyslipémie et glycorégulation paraît exclue par sa fréquence, que l'on conçoit facilement qu'une hyperlipidémie puisse survenir au cours de l'évolution du diabète sucré, en effet toute perturbation de l'entrée et de l'utilisation cellulaire du glucose retentit sur le métabolisme lipidique en entravant la lipogénèse et en augmentant la lipolyse. Que la suralimentation entraînant l'obésité joue un rôle primordial (déséquilibre nutritionnel avec augmentation des hydrates de carbone) dans le développement d'une hyperlipémie - et surtout le fructose d'après les dernières études - et dans l'apparition d'un trouble de la glycorégulation.

Triki (60) en étudiant 250 obèses a troubé 17 pour 100 de sujets sans trouble de la glucorégulation, 29 pour 100 avaient un diabète latent et 54 pour 100 une courbe d'hyperglycémie provoquée traduisant un diabète confirmé et 64 pour 100 des sujets avec trouble de la glyco-régulation présentaient un hyperinsulinisme.

Joslin (34) rapporte que 85 pour 100 des diabétiques de l'âge mûr sont ou ont été obèses.

Et rappelons la corrélation significative retrouvée par Schwartz entre triglycéridémie et obésité. Un point est donc admis : le rôle d'un excès d'apport calorique ou glucidique dans la majorité des associations : troubles de la glycorégulation et hypertriglycéridémie et la responsabilité des glucices dans la survenue d'une hyperlipémie.

Quant à soutenir qu'une prédisposition génétique commune à ces deux types de maladie - qui ont chacune un haut potentiel héréditaire - pourrait exister, aucunes données ne permettent pour l'instant de l'affirmer.

Nous avons vu qu'il existait des liens entre ces métabolismes pris deux à deux, lorsque maintenant il nous faut tenter de répondre à la possibilité d'une origine biochimique ou génétique, au "syndrome des trois hyper" nous prenons conscience de la la difficulté de la tâche, mais nous ne repoussons pas l'hypothèse de son existence.

D - L'ASSOCIATION HYPERURICEMEI-HYPERGLYCEMIE-HYPERTRIGLYCERIDEMIE

Reprenons les conclusions que nous pouvons tirer de notre travail personnel et des travaux retrouvés dans la littérature.

+ en ce qui concerne les corrélations, c'est-à-dire l'existence d'une liaison significative entre deux caractères.

- entre uricémie et glycémie =pas de corrélation significative.

- entre glycémie et triglycéridémie = le lien est réel.

+ Nous avons vu qu'après expérimentation, un certain nombre d'auteurs concluent à l'absence de modification des chiffres lipidiques par la réduction de l'uricémie, de même la correction de l'hyperlipidémie n'influencerait pas pour certains l'uricémie. Cependant, en cas d'association diabète insulino-indépendant et hypertriglycéridie, on observe des régressions parallèles des deux troubles métaboliques après régime pauvre en hydrates de carbone et

Berkowitz (9bis), en traitant pendant trois mois par le clofibrate, cinquante sujets présentant une hypertriglycéridémie (ou une hypercholestérolémie isolée dans huit cas), une hyperuricémie et des troubles de la tolérance du glucose, a observé :

- une normalisation du cholestérol chez tous les sujets,
- les hypertriglycéridémiques ont une réduction de 25 % du chiffre de leurs lipides et il existe une normalisation des chiffres chez 38 d'entre eux,
- une réduction de l'uricémie et une amélioration de la tolérance du glucose chez 65 pour 100 des cas.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude de l'évolution biologique du syndrome, après correction du trouble de la glyco-régulation. Le protocole du traitement reste encore à définir. Nous pouvons seulement prétendre, à la lumière de l'étude de Berkowitz, que les régressions des trois troubles métaboliques observées après traitement antilipémiant, peuvent impliquer une relation de cause à effet, mais les recherches et les études sont encore trop incomplètes pour définir avec exactitude l'évolution des trois troubles métaboliques après correction de l'un d'entre eux.

+ Au cours du diabète, avec acido-détose on observe assez souvent une hypertriglycéridémie et une hyperuricémie, dans ce cas précis, les mécanismes et l'évolution des troubles métaboliques sont assez bien connus.

Dans le diabète acido-cétosique, c'est la carence en insuline qui entraîne une diminution de la lipopitème lipase ce qui explique la fréquence des hypertriglycéridémies et la présence d'un sérum lactescent au cours du coma diabétique. Après un traitement insulinique correctement appliqué, l'insuline exogène réélève la lipoprotéîne liposée et rend le malade normolipidique. De même au cours du diabète insulino-dépendant, les corps cétoniques, conséquence de la cétose, par inhibition de l'excrétion rénale de l'acide urique, entraînent une hyperuricémie et l'uricémie se normalise avec le traitement de l'acido-cétose diabétique.

+ Aucune étude n'a conclu à l'existence de rapports biochimiques évidents et contraignants entre le métabolisme de l'acide urique et celui des glucides ; par contre, il existe un lien entre le métabolisme des purines et celui des lipides. Il est authentifié d'une part par une élévation de la moyenne des uricémies et une plus grande fréquence de l'hyperuricémie chez les sujets qui ont une hypertriglycéridémie et d'autre part, une élévation de la moyenne des triglycéridémies et la fréquence des hyperlipidémies des types III et IV chez les goutteux. Enfin une diminution de l'excrétion urinaire des urates est observée en cas d'hypertriglycéridémie.

+ Un trouble du métabolisme des glucides est responsable de la plupart des hypertriglycéridémies.

+ un excès pondéral est habituel au cours de ces trois troubles métaboliques ce qui pourraît souligner le rôle fondamental joué par la suralimentation.

.../...

+ La fréquence de la découverte du "syndrome des trois hyper" chez l'athéroscléreux ou l'inverse et le pronostic général dominé par les complications vasculaires.

+ Enfin, dans notre travail personnel, la première manifestation clinique du "syndrome des trois hyper" a été une obésité avec surpoids de 40 pour 100. Il n'avait pas été noté de crises de goutte et nous n'avons pas retrouvé d'antécédents familiaux de goutte, le diabète était un diabète léger ne nécessitant pas d'insuline, l'hypertriglycéridémie a été comme les deux autres troubles, une découverte biologique. Les antécédents familiaux de diabète étaient par contre fréquents. Dans un cas, un malade présentait un angor d'effort avec anomalies de la repolarisation à l'électrocardiogramme.

Vue par un rhumatologue, Camus (14) la première manifestation clinique a été la goutte, le diabète était léger et les complications vasculaires fréquentes, sur les six cas il y avait deux obèses.

Sur les quatre cas présentés par Rondier (51) deux étaient atteints d'arthopathies goutteuses, deux malades étaient pléthoriques, le diabète était léger et de découverte biologique comme l'h l'hyperlipémie. Il y avait un antécédent d'infarctus du myocarde chez un malade.

+ Si nous avons peu parlé du cholestérol total dans le bilan lipidique effectué au cours du "syndrome des trois hyper" c'est qu'il nous paraît jouer un rôle peut être secondaire dans la génèse du syndrome. D'autre part, peu d'auteurs retrouvent une augmentation du cholestérol total en cas d'hyperuricémie et il n'y a pas de corrélation entre les chiffres du cholestérol et ceux de l'uricémie. Cependant Berkowitz (9bis) a retrouvé 8 hyperlipémies de type II de la classification de Fredrickson

parmi 50 cas de sujets présentant un "syndrome des trois hyper" mais dans la littérature, aucune étude ne rapporte la possibilité d'un lien entre l'uricémie et le cholestérol et au cours des hypercholestéroléimies (type II de la classification de Fredrikson) les troubles de la glyco-régulartion sont beaucoup plus rares que dans les hypertriglycéridemies endogènes (type III et type IV).

V

CONCLUSION

V - CONCLUSION

Il nous paraît possible d'envisager l'existence d'un syndrome dit des "trois hyper", associant hyperglycémie, hypertriglycéridémie et hyperuricémie et de le considérer comme une entité métabolique pathologique.

L'objet de cette étude a été d'essayer d'établir la fréquence, les conditions de découverte, la nature et l'origine de ce syndrome chez les obèses et de définir quelle est sa valeur pronostique et quel pourrait être son traitement.

Sa fréquence est difficile à apprécier dans la littérature ; dans notre travail, ne concernant que les obèses, cette association nous est apparue rare. On voit ce syndrome chez les obèses présentant un diabète dit de la maturité, mais on peut le voir également chez les hyperuricémiques et les hypertriglycéridémiques ; dans ces deux groupes on retrouve alors associé une obésité et un diabète, ce qui permet de penser qu'une anomalie de la glyco-régulation pourrait être le trouble primaire conduisant à l'apparition du syndrome.

L'enquête génétique devrait apporter dans l'avenir d'utiles renseignements concernant son origine. Les troubles métaboliques constituant le syndrome "des trois hyper" pourraient être dûs à ces anomalies génétiques de chacun d'entre eux, indépendamment les uns des autres, mais par ailleurs, on peut imaginer qu'une anomalie génétique unique agissant sur l'un des trois métabolismes pourrait avoir un rôle important sur l'origine des deux autres troubles métaboliques qu'elle induirait.

Sur le plan biochimique, il a été défini qu'un trouble de la glyco-régulation était à l'origine de la plupart des hypertriglycéridémies et que l'hypertriglycéridémie était responsable d'une

diminution de l'excrétion urinaire des urates. On peut par conséquent imaginer la séquence suivante dans la génèse de syndrome étudié :

suralimentation ou surpoids : troubles de la glycorégulation : hypertriglycéridémie : hyperuricémie.

La fréquence avec laquelle on retrouve des accidents vasculaires,au cours de ce syndrome, nous porte à croire que sa complication essentielle serait l'athérosclérose d'où l'intérêt d'instituer un traitement le plus rapidement possible. Nous avons obtenu, après un régime hypocalorique sévère, une amélioration de la tolérance au glucose, une réduction de l'hypertriglycéridémie et une augmentation transitoire des chiffres de l'uricémie, ceux-ci revenant progressivement à leur valeur de départ ou à une valeur inférieure, durant la période d'hospitalisation. Nous manquons par conséquent de recul pour juger de l'efficacité d'un régime hypocalorique avec réduction des hydrates de carbone sur l'hyperuricémie au cours du "syndrome des trois hyper".

Seule une étude méthodique et systématique, pratiquée devant tout accident vasculaire, chez tous les pléthoriques et en cas de trouble portant préférentiellement sur un des trois métabolismes, pourra apporter les éléments cliniques, biochimiques et génétiques qui manquent encore à l'identification de ce syndrome.

*

* *

*

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1/ Albrieux A S, Costa Y et Sarrachaga R - La lipémie dans la goutte - An. Fac. Méd. Montévidéo - nov.déc. 1953. 38 n° 11/12, 480 - 482.

2/ Albeaux-Fernet et J. D. Romani - Obésité et ses problèmes - Paris - Mason éditeur - 1964.

3/ Barlow K A - Le métabolisme des lipides dans la goutte. Proc. Roy. Soc. Méd. av. 1966, 59 n° 4, 325.328.

4/ Bartels Ec. Balodimas MC et Corn L.R. - l'association de goutte et de diabète sucré - Méd. clin. North. Amer - mars 196C 44 n° 2, 433-438.

5/ Beaumont JL et Schwatz D. - Cholestérol et triglycérides sanguins de 2 groupes professionnels - Arch. Mal. du coeur, suppl. n° 3, revue de l'athérosclérose 1964, 37-50.

6/ Beckett AG et Lewis JC - Gout and the serum uric acid in diabete méllitus - Quart. J. Méd. 29, 1960, 443-458.

7/ Becker JH - Gout and serum cholestérol. The wis-cousin Méd. J. 59, p. 735 (1960).

7 bis/ Benedek TG - Corrélations of sérum uric acid and lipid concentrations in normal, gouty and athérosclérotic men Ann. intern. Méd. 66, 851-861 (1967).

8/ Berkowitz D. - goutte, hyperlipémie et diabète - Lews rapports-J.A.M.A. juil. 1966, 197 n° 2, 77-80.

9/ Berkowitz D. - Corrélations entre lipides sanguins et acide urique. J.A.M.A. nov. 1964, 190 n° 9, 856-858.

9 bis/ Berkowitz - Traitement de l'hyperlipidémie par le clofibrate, J.A.M.A., 15 nov. 71, vol. 218 n° 7, p. 1002-1006.

10/ Barlow KA - hyperlipidémie dans la goutte primitive. Métabolisus, mars 1968, 17 n° 3, 289-299.

11/ Beruheim C - Ott. H, Zalnd G. et Martin E. - goutte et diabète - I/ la goutte et ses relations avec le diabète. Scheweiz, méd. Wschr. janv 1968, 98 n° 2, 33-41.

12/ Bernheim C. - goutte et diabète. Schwerz Méd. Wschr, 2 mars 1968, 98 n° 9, 327-334.

13/ Camus J.P. et Guillien P. - goutte et hyperlipidémie. Entretiens Bichat (médecine) 1969. 549-550.

14/ Camus J.P. - goutte, diabète, hyperlipémie = un trisyndrome métabolique. Rev. Rhumat. janv. février 1966, 33, 10-14.

15/ Cloarec M. - Le triple syndrome ou les associations dangereuses (goutte, diabète, hyperlipémie). Vie Méd., mai 1969 - 50 n° 1, 2233-2237.

16/ Collins-Williams J. effect. of uric acid in glutathione déficient rabbts - Proc. Soc. Exp. Biol. 1949, 71, 583-587.

17/ Cristal R. - les hyperlipémies induites par les hydrates de carbone - vie médicale 1968, 48, p. 61.

18/ Crofford OB - Recherche sur le mécanisme de l'hyperlipémie associée à une hyperglycémie - Métabolisme. nov. 1962, 11, 1194-1209.

19/ Debry et Coll. - l'étude de la glycorégulation au cours des hypertriglycéridémies essentielles. Méd. praticienne, Mars 1971 n° 423, 36-39.

20/ Derot M. - De l'urémie chez les diabétiques, le diabète, 1966 - 14, 197-201.

21/- Dunn JP - and Moses C. - corrélation of serum lipids with uric and blood suger in normal males - Métabolism. vol 14 n° 7 (1965).

21 bis/ Duncombe (WG) - The colorimetric micro determination of NEFA in plasma - Clin-chim. Acta. 1964, 9 p. 122.

22/ Doray M. et Proulx A. - la goutte et le diabète peuvent-ils être provoqués par notre thérapeutique. Union méd. Canada, nov. 1963, 92 n° 11, 1225-1227.

22 bis/ G. Dorf et Pr. H. Bour - les troubles de la glycorégulation au cours del'obésité. Obésité et diabète. Immex. avril 1969 p. 449.

23/ Edelman - The effect of probenecid administration on blod lipides and lipid tolérance curves in subjects with myocerdiol infarctus An. J. M. Sc. 241, p. 96 (1961).

23 bis/ Mc Ewen C - The use of high fat and high pururе diets in the diagnosis of gout J. Mt. Sinai Hosp. (1942) 8 - 854-862.

24/ Feldman EB et Wallace SL. - Hypertriglycéridémie dans la goutte. circulation av. 1964, 29 n° 4, 598-513.

24 bis/ ZN Gant, R. Pocelinko, H.M. Salomon and GB Thomas - oralglucose Tolérance, Plasma insulin, and uric acid excrétion in man during-chronic administration of nicotinic acid métabolisin 1971 XX, 1031-1036.

25/ Griffiths M. - Uric acid diabetes J. Biol. chem. 1948, 853-854.

26/ Gunther R. - Gicht und hyperlipémie, Wien-Klin-Woch, 1967, 79,218-221.

26 bis/ Gutman A.B., Yu TF, - Uric acid métabolism in normal men and in primary gout. New. Engl. J. Méd. 1965, 273, 313-320.

27/ B. Guy-Grand - Les hyperlipidémies. Les cahiers de diabétographie - Lyon - 6 mars 1970 - colloque d'enseignement post. universitaire.

28/ B. Guy-Grand, Cl. Marsault et H. Bour - variation de la triglycéridémie au cours de l'hyperglycémie provoquée per os journées annuelles de diabétologie de l'hôtel-Dieu - 1969, p. 29-40.

29/ B. Guy-Grand - Dyslipémie et glycorégulation. journées annuelles de diabétologie de l'hôtel-dieu, 1970, p. 217-219.

30/ Herman J. B. - goutte et diabète sucré - Métabolism, nov. 1958, 7 n° 6, 703-706.

31/ Heudron JM - Uricémie et diabète - Thèse Paris 1965.

32/ Ishmael WK, Orwens JN, Payne RW et Honick MD - Association de diabète sucré et d'arthrite goutteuse. J.A.M.A. oct. 1964, 190, n° 4 - 396-398.

33/ Jeanrenaud B et Pometta D - Les hyperlipémies familiales : leur relation avec le diabète. Méd. et hyg. 28 sept. 1966, 24, n° 748, 908-911.

34/ Joslin EP, Root MF, White P., Marble A., Treatment of diabètes mellitus. 10ème édition, Lea and febiger édit. philadelphia (1959).

35/ Jouve A. - les troubles métaboliques dans l'athérosclérose. Métabolisme des glucides et de l'a urique - Presse méd. 1966, 74 - 1665-1670.

36/ Krauss E. - Sul ricambro, dell' acido-urico nel diabète mellito. G. Accad. Méd. Torino, 1933, 96, p. 251.

37/ Kuntz D. - Etude comparative de la triglycéridémie de la lipidémie, de la glycémie et de l'index pondéral chez les hyperuricémiques et normo-uricémique. Path. Biol. 1969, 17, p. 399.

38/ Levy RL et Glueck CJ - hypertriglycéridémie, diabète sucré et maladie coronaire. Arch. of Int. Méd. Mars 1969, 123 p. 220

39/ Le Goff - Métabolisme des lipides, thèse Paris 1971 n° 43.

40/ Mac Lachlan MJ - Discussion de l'article de Mikkelsen, Arthr. Rhenm 1965, 8, p. 860.

41/ Mathieu J.H. - La goutte et les hyperlipidémies majeures, thèse Paris, 1967 n° 451.

42/ Mertz DP et Coll. - Modifications du métabolisme des lipides dans la goutte primitive et l'hyperuricémie. Dtsch méd. Wschr. mars 1971, 96, n° 12, 488-493.

43/ Mikkelsen WM. - association possible de l'hyperuricémie et/ou de la goutte avec le diabète sucré. Arthrit. a Rhenm. oct. 1965 8, n° 5, part. I, 853-864.

44/ -Mirouze J et Orsetti A. - les hyperlipémies au cours des diabètes. Vie Méd. av. 1965, 46, n° 4, 565-575.

45/ Olivier MF. - Réduction of serum lipid an uric acid levels by an orally activie androsterne, The Lancet (1962) p. 1321.

46/ Padrva S et Bendersky C. - hyperuricémia in diabetic, kéto-acidoses, New-England J. Méd. 1962, 267-530.

47/ Noorden CJ - Isaacs S - Die Zuckerkraukheit und ibre Behaudling - Berlin 1927 J. Springer - Edit. 8è édition.

49/ Parsons WB - Sérum uric acid levels in hypercholesteolémie individuals with and without hypertriglycéridémia. Supplément II to circulation Vol 31 et 32 1965-26.

50/ Pathe G, Contesse G et Polge U - les anomalies de la triglycéridémie chez l'obèse diabétique. Sem. Hôp. Paris, 14 déc. 1966, 42 n° 52, 3188-3191.

50 bis/ Randle JP - The glucose fatty acid cycle in : The nature and treatment of diabètes- Leibel and Wrenshall edit Toronto 1965. 361-367.

51/ Rondier J. - Goutte et hyperlipidémie. Thèse Paris 1969 n° 1051.

52/ Rondier J. et coll. - Goutte et hyperlipidémies. Rév. Europ. et clin. biol. nov. 1970, 15, n° 9, 959-968.

53/ Ryckewaert A., Dry J. et Paologgi F. - Les hyperuricémies Rev. Rhumat. juin 1966, 33, n° 6, 357-362.

54/ Seckel H. Beobachtung über heredofamiliare und konstitutionnel häufung von stoffwechselleiden benin diabètes mellitus Z. klin Méd. 1925, 102, 195-208.

55/ S. de Sèze - Ryckewaert A. - La goutte Paris 1960, Expansion scient. Edit.

56/ Schwartz D, Pators E. et Beaumont JL - enquête épidémiologique sur l'athérose - chapitre V, les triglycérides sangins. Bull de l'insérur n° 2, p. 239 (1967).

56 bis/ Smyth C.J. - hereditary factors in gout - A. review of recent littérature. Métabolisur, 1957, 4, p. 218.

57/ Strejck J. et Kucerova L. - idiopathie, hyperlipemia an gout acta-Rhenm-Scand, 14,95 (1968).

58/ Swynghedauw - Les troubles du métabolisme lipidique, Thèse Paris 1966, n° 267.

59/ Sullivan JF, Lankford HG, - an grunnel EP. Current Thérapeutic Res. 1964, 7, p. 28.

60/ Tricki - Obésité et diabète, thèse lyon 1969, n° 179.

61/ Travia - Les altérations métaboliques dans la pathogénie du diabète. Le diabète 1959, 4, 249-255.

61bis/ Van Handel et Zilversmit (D.B.) - Micromethod for the direct determination of triglycerides. J. Lab. clin. Méd. 1957-50, p. 152.

62/ Weiss TE, Segaloff A, Moose G. - Gout and diabetes, Métabolism 1957, 6, 103-106.

63/ Whitehouse et Cleary Jr W. J. - Diabètes méllitus in patients With gout. J. Ameri. Méd. Ass. 197,73-76 (1966).

*

* *

*

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur BOUR

Vu, le Doyen de la Faculté

BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

M. le Professeur MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET